

DIE WIRKUNG ÖSTROGENER HORMONE
AUF DAS ADENOKARZINOM DES CORPUS UTERI

Heribert Fehling

1962

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

Die Wirkung östrogener Hormone
auf das Adenokarzinom des Corpus uteri

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilian-Universität München



vorgelegt von

Heribert Fehling
aus Fulda (Hessen)

München
1962

Berichterstatter: Herr Prof. Dr. W. Bickenbach

Mitberichterstatter: -

Dekan: Herr Prof. Dr. A. Herrmann

Tag der mündlichen
Prüfung:

20. November 1962

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. EINLEITUNG	3
II. ALLGEMEINER TEIL	
1. Entstehung und Morphologie des Adenokarzinoms des Corpus uteri ...	4
2. Zellteilungsvorgänge	
a) normaler Mitosenablauf	
b) pathologische Mitosen	8
3. Natürliche und synthetische oestrogene Hormone	13
III. SPEZIELLER TEIL	
A. Auswertung der Weltliteratur zur Frage Oestrogene und Corpus- carcinom	17
B. Der Einfluß von Sexualhormonen auf den Mitosenablauf und die Teilungs- rate.....	53
a) Die Wirkung von Steroidhormonen auf Fibroblastenkulturen	54
b) Eigene Untersuchungen über die Wirkung oestrogener Hormone auf die Mitosenzahl im Adenokarzinom des Corpus uteri	
a) Methodik	57
b) Oestradiolvalerianat (Progynon-Depot)	59
c) Diaethyldioxystilben- dipropionat (Cyren S)	69
d) Kontrollfälle ohne Hormon- behandlung	77
IV. DISKUSSION	85
V. ZUSAMMENFASSUNG	90
Literaturverzeichnis	92



Digitized by the Internet Archive
in 2026

D I E W I R K U N G
Ö S T R O G E N E R H O R M O N E
A U F D A S A D E N O K A R Z I N O M
D E S C O R P U S U T E R I

I. E I N L E I T U N G

Die Krebserkrankungen sind für die medizinische Forschung eines der wichtigsten Probleme. In dieser Arbeit wird untersucht, welche Bedeutung östrogene Hormone bei der Entstehung und dem Wachstum des Adenokarzinoms des Corpus uteri haben. Zu diesem Zweck wird zunächst das in der Literatur beschriebene Krankengut zusammengetragen und den eigenen Ergebnissen vorangestellt. Die eigenen Untersuchungen beziehen sich auf die direkte Einwirkung von östrogenen Hormonen auf das Adenokarzinom des Corpus uteri. Als Test dient dabei die Mitosenzählung nach K a i s e r.

Das Corpuskarzinom bietet sich als ein besonders günstiges Testobjekt an, da die Entnahme von histologisch auswertbarem Material vor und nach den Hormongaben technisch einfach ist.

II. ALLGEMEINER TEIL

1. Entstehung und Morphologie des Adenokarzinoms des Corpus uteri

Bei etwa 10 % - 25 % aller Krebserkrankungen der Frau handelt es sich um einen Gebärmutterkrebs. Zwischen 10 % und 50 % davon sind, nach einem persönlichen Bericht von W. Bick en b a c h über die Relation von Corpus- zu Cervixkarzinom bei der weißen Bevölkerung New Yorks, Adenokarzinome des Corpus uteri.

Die neuesten Angaben des durchschnittlichen Erkrankungsalters schwanken zwischen 55 und 58 Jahren

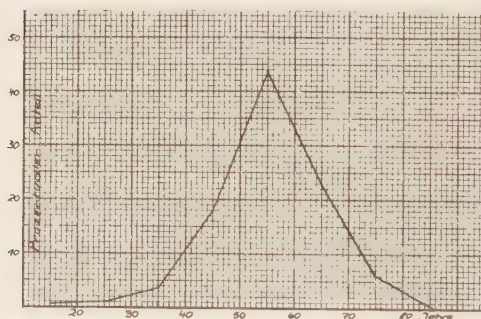
(M a r t i u s ⁶⁵, H u b e r ⁴²). Um einen Überblick über die Altersverteilung zu bekommen, werden die Altersverteilungskurven von G o r s c a d e n und G u s b e r g (1947) ⁽¹⁷⁾, von C h i a r i (1955) ⁽¹⁵⁾ und M a r t i u s (1958) ⁽⁶⁵⁾ zusammengefaßt und die Durchschnittswerte daraus graphisch wiedergegeben.

(Abb. 1 Seite 5)

Auffallend ist der deutliche Anstieg nach der Menopause. Graphisch nicht dargestellt ist die relative Häufung bei Unverheirateten, Nulliparen und Frauen mit häufigen Zyklusstörungen.

Die Matrix des Gebärmutterkörperkarzinoms ist die Mucosa des Uterus. Makroskopisch stellt sich das Corpuskarzinom entweder als mehr oder weniger umschriebene knollige oder auch zottige Bildung dar (Carcinoma circumscriptum) oder es wächst grobknollig in die gesamte Innenfläche des Gebärmutterkörpers (Carcinoma diffusum). Oft sind die Tubenwinkel bevorzugt.

Abb. 1: Altersverteilung beim Corpuskarzinom
zusammengestellt nach Literaturangaben von
C o r s c a d e n und G u s b e r g ,
C h i a r i , M a r t i u s .



Charakteristisch ist das exophytische Wachstum.

Eine endophytische Infiltration beginnt im allgemeinen erst, wenn der Tumor bereits längere Zeit besteht.

Beginnt der Tumor ein stärkeres Tiefenwachstum, so verdickt sich in vielen Fällen an dieser Stelle gleichzeitig das Myometrium. Ein Durchbruch oder eine lympho-

gene Metastasierung ist daher selten. Sie befallt die iliakalen und lumbalen Lymphknoten. Im Spätstadium treten auch hämatogene Fernmetastasen, bevorzugt in Leber und Lunge auf.

Das Epithel des Endometriums stammt ursprünglich aus den Müllerschen Gängen. Es besitzt eine prospektive Potenz zum Platten-, Zylinder- und Flimmerepithel. Dadurch sind Plattenepithelbezirke zwischen den Drüsenzellen im Karzinom keine Seltenheit (Adenokankroid). Zur besseren histologischen Beurteilung unterscheidet man vier Grade der Ausdifferenzierung.

Grad 1 : Deutliche Drüsenbildung, wobei die Lichtung häufiger von einem mehrschichtigen, seltener von einem einschichtigen Zellsaum ausgekleidet ist. Auf die Malignität weisen die Mehrschichtigkeit der Zellkerne, das helle Plasma, die dos-à-dos Stellung der Drüsenschläuche und das infiltrierende Wachstum hin.

Grad 2 : Polypöse Wucherungen, die von Drüsenzellen und polymorphen Zellen in verschiedener Schichtdicke gebildet werden. Die polychromatischen Kerne sind klein und rund.

Grad 3 : Drüsenlumina nur teilweise und angedeutet vorhanden. Die Zellatypie ist sehr groß; unregelmässige Zellhaufen liegen in den Lumina, so dass die drüsige Formation zurücktritt.

Grad 4: Die soliden Anteile beherrschen das Bild.

Die Krebszellen liegen in unregelmäßigen Haufen und zeigen stärkste Atypien.

Im allgemeinen ist die Malignität der Tumoren beim stärker atypischen Gewebe größer.

Da dem Verhalten der Mitosen die entscheidende Bedeutung bei den vorliegenden Untersuchungen zukommt, wird im folgenden noch auf die wichtigsten Faktoren im Zusammenhang mit den normalen und pathologischen Zellteilungsvorgängen eingegangen.

2. Zellteilungsvorgänge

a) Normaler Mitosenablauf

Die mitotische Zellteilung schafft zwei Tochterzellen mit den gleichen genetischen Anlagen wie die Mutterzelle. Die Teilungsvorgänge zeigen zwar in jedem Moment ein anderes Zustandsbild. Zur besseren Übersicht unterscheidet man jedoch vier charakteristische Phasen, die bei jeder Teilung durchlaufen werden.

Aus der Interphase, dem Ruhekern, wird mit dem Auftreten der Zentrosphären und des Spirems die Prophase. haben sich die Chromosomen in der Äquatorialebene geordnet, so spricht man von der Metaphase. In der Anaphase rücken die Chromosomen auseinander. Es beginnt die Durchschnürung des Protoplasmas. Unter der Telophase wird die vollständige Teilung des Protoplasmas und die Rückkehr des Kerns zur Ruhe verstanden.

b) Pathologische Mitosen

Nicht alle Bilder, die von dem normalen Teilungsverlauf abweichen, werden als pathologische Mitosen bezeichnet. Ahrén⁽¹⁾ unterscheidet noch die Zwischenstufe der irregulären Mitosen. Hierbei handelt es sich weitgehend um die drei Lagerungseffekte:

broken ring, Schmetterlingsform und Deviation.

Im Gegensatz dazu liegen bei den pathologischen Mitosen

Störungen im Teilungsablauf vor. M a r q u a r d (64) nennt drei typische Ursachen: die Ruhekernstörung, die unspezifische Mitosenstörung und die Spindelstörung. Die Schädigung des Ruhekerns ist zunächst nicht sichtbar. Erst bei der Teilung wird der Schaden offenbar. Er zeigt sich in Chromosomenbrüchen und Fragmentation der Chromosomen. Die unspezifischen Mitosenstörungen erscheinen nach einer überalterten Prophase. Man sieht Verklumpungen, Verklebungen, multipolare Spindein und Fragmentation. Wenn eine Spindelstörung vorliegt, ist die Metaphase betroffen. M a r q u a r d hat Chromosomverkürzung und Spaltung ohne Trennung beobachtet.

Wichtiger als die kausale Betrachtung ist das histologische Bild der pathologischen Mitosen. A h r e n s unterscheidet folgende Formen:

C-Effekt (leichte Form): Die Chromosomen erscheinen kürzer und dicker und liegen in der Zelle verstreut. Eine primäre Störung im Spindelmechanismus verhindert die gesetzmässige Anordnung und Teilung der Chromosomen. Im weiteren Verlauf bildet sich entweder ein polyploider Kern, oder es entstehen sehr viele kleine Kerne in der Zelle.

C-Effekt (schwere Form): Durch die Einwirkung ionisierender Strahlen und verschiedener Mitosegifte verkleben die Chromosomen zu kleineren und grösseren Chromatinklumpen.

Weitere Zellteilungsvorgänge sind unmöglich, weshalb die Zelle zugrunde geht.

Drei-Gruppen-Metaphase: In der Metaphase ordnen sich nicht alle Chromosomen im Monaster, sondern bilden zusätzliche Gruppen an den Polen. Die Ursache und der weitere Ablauf der Mitose sind ungeklärt.

Asymmetrische Karyokinese: Die Chromosomen verteilen sich infolge von Chromosombrüchen in der Anaphase nicht gleichmässig auf die Tochterkerne.

In der späteren Anaphase liegt dann ein grosser Kern neben einem kleinen.

Stickiness: Während der Diakinese ist es den Chromosomen nicht möglich, sich vollständig zu trennen. Daher sieht man einen noch ungeteilten Kern, dessen Chromosomen durch feinste Chromatinbrücken verbunden geblieben sind. Die Ursachen dafür können schon im Ruhekern angelegt, aber auch erst in der Metaphase durch Veränderungen der Oberflächenspannung der Chromosomen bedingt sein.

Multipolare Mitosen: überzählige Spindeln führen zu drei- bis fünfpoligen Mitosen. Die neuen Spindeln sind Folge einer zu raschen neuen Teilung eines oder beider Zentrosomen. T i m o n e n ⁽⁹⁷⁾ nennt als Ursache eine zu lange Dauer der Metaphase. Das wurde mit seinen Untersuchungen am Uteruskarzinom gut übereinstimmen, wonach die Zahl der Prophasen wesent-

lich geringer ist als die der Metaphasen.

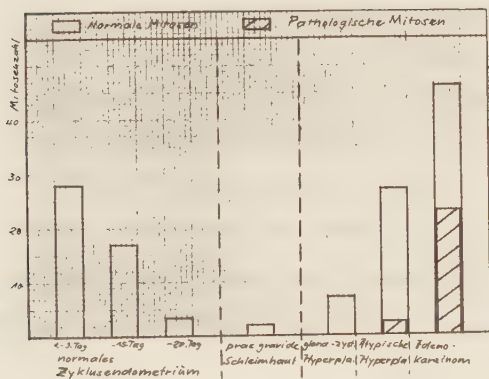
Nach einer neueren Arbeit von T h e r m a n n und T i m o n e n ⁽⁹⁸⁾ soll ein Phophasenindex (Metaphase dividiert durch Prophase) grosser als 1,5 für Malignität sprechen.

Untersuchungen von B a u e r ⁽⁶⁾ haben ergeben, dass sämtliche Möglichkeiten der angeführten pathologischen Mitoseformen in einem einzigen Krebsgewebe realisiert sein können.

Diese Abweichungen in der mitotischen Kernteilung werden aber gelegentlich auch in einem gesunden Gewebe gefunden, so dass nur aus der Häufigkeit der pathologischen Mitosen eine Krebsdiagnose aufgebaut werden kann. A h r e n s untersuchte das normale zyklische Endometrium, die Schleimhaut bei glandulärzystischer Hyperplasie, die atypische Hyperplasie und das Adenokarzinom auf den Gehalt an normalen und pathologischen Mitosen. Dabei zählte er je 2000 Drüsenzellen aus. (Abb. 2, Seite 12).

Die Zahl der pathologischen Mitosen gibt demnach einen Anhaltspunkt für die "maligne Potenz". Im Zyklusendometrium und bei der glandulärzystischen Hyperplasie ist eine pathologische Mitose eine so grosse Seltenheit, dass sie bei der Auszählung von 2000 Mitosen nicht erwartet werden kann.

Abb. 2: Zahl der Mitosen im normalen Zyklusendometrium, in der praegraviden Schleimhaut, bei glandulärzystischer Hyperplasie, bei atypischer Schleimhauthyperplasie und im Adenokarzinom des Corpus uteri (nach A h r e n s).



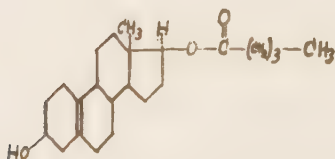
3. Natürliche und synthetische östrogene Hormone

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden natürliche und synthetische östrogene Hormone verwendet.

Deren Struktur und Wirkung im Organismus werden daher im folgenden kurz dargestellt.

Aus dem zuerst von B u t e n a n d t entdeckten Oestron konnten durch Hydrierung der Ketogruppe zwei isomere Oestradiole gewonnen werden, von denen die β Form eine wesentlich stärkere Wirkung zeigte als Oestron.

Durch Veresterungen mit geeigneten Fettsäuren konnte eine protahierte Wirkung des Oestradiols im Organismus erzielt werden.



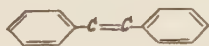
Oestradiol-17 β -n-valerianat
(Progynon-Depot Schering)

Die Wirkungsdauer des Oestradiolvalerianats, das bei den vorliegenden Untersuchungen verwendet wurde, untersuchten vor kurzem K a i s e r, B a r t h (5) und K u r z (59).

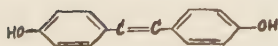
Nach der Injektion von 10 mg der Substanz erreichte die Oestrogen ausscheidung im Harn innerhalb von 14 Tagen wieder die Ausgangswerte. Die Maxima der Ausscheidung lagen zwischen dem 3. und 5. Tag nach der Injektion, wobei Werte zwischen 80 γ und 140 γ Gesamtoestrogen pro Tag gegenüber einem mittleren Zykluswert von 28,7 γ nachweisbar waren.

Von den über 100 synthetischen östrogenen Stoffen ist vor allem die Gruppe der Diphenyläthylene wichtig. Die folgenden Formeln zeigen, wie hier geringfügige Veränderungen die Wirkung steigern:

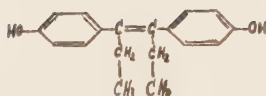
RE = Ratteneinheit



1-2 trans-Diphenyläthylen 1 RE in 25 mg
S t i l b e n



Dihydroxystilben 1 RE in 10 mg
S t i l b o e s t r o l



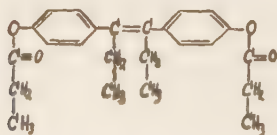
1 RE in 0,3-0,4 g

Dihydroxy - diäthyl - stilben

Diäthylstilboestrol

Besonders auffallend ist die Wirkungssteigerung von Stilboestrol zum Diäthylstilboestrol allein durch Anlagerung der beiden Äthylgruppen.

Durch Veresterung lässt sich auch hier eine protehierte Wirkung erzielen. Nach D o d d s zeigt das Dipropionat des Diäthylstilboestrols (Cyren S - Bayer) das Maximum der Wirkungsverlängerung, ohne wesentliche Einbuße an Wirksamkeit. Cyren S fand in der zweiten Versuchsreihe der vorliegenden Untersuchungen Verwendung.



Dioxy-diäthyl-stilben-dipropionat

Cyren S (Bayer)

Die wichtigsten genitalen und extragenitalen Wirkungen der Oestrogene sind folgende:

Herstellung des sauren pH 4,5 in der Vagina, proliferativer Wachstumsreiz auf die Uterusmuskulatur und das Endometrium, Neubildung und Weiterstellung von Uteruskapillaren, Tonussteigerung im Myometrium, Bremswirkung auf die Hypophyse im Sinne des Reglerprinzips und Einfluß auf verschiedene Enzyme sowie den Elektrolythaushalt. Die Frage, ob und inwieweit östrogene Hormone bei der Entstehung oder dem Wachstum von Tumoren beteiligt sind, wird im speziellen Teil besprochen.

III. S P E Z I E L L E R T E I L

A. Auswertung der Weltliteratur zur Frage:

O e s t r o g e n e u n d C o r p u s - c a r c i n o m

Ist das Follikelhormon ein carcinogener Stoff ?

Begünstigt das Hormon die Wachstumsphase des Adenokarzinoms ? Ist es als Wuchsstoff eine Voraussetzung für die Entwicklung eines Corpuscarcinoms ? Kann auf dem Boden eines über Jahre bestehenden Follikelhormonreizes ein Karzinom des Corpus uteri entstehen ? Wenn ja, handelt es sich um einen spezifischen oder unspezifischen Proliferationsreiz ? Gibt es einen Übergang von der glandulären Hyperplasie über eine atypische glanduläre Hyperplasie zum Corpuscarcinom ? Spricht das Bestehen eines Karzinoms des Corpus uteri neben einem hormonbildenden Ovarialtumor für eine Entstehung durch das Überangebot an Oestrogenen oder kann eine allgemeine Krebsbereitschaft zum "Systemkarzinom" im Genitalbereich führen ? Und endlich, hat das Follikelhormon eine Wirkung auf das Adenokarzinom des Corpus uteri in seiner dritten, autonomen Wachstumsphase ?

Viele Autoren haben sich mit diesen Fragen beschäftigt, denn sie sind so art wie die Kenntnis von der Wirkung der Ovarialhormone auf die Uterusschleimhaut.

R. M e y e r (68, 69, 70) (1922 - 1930) brachte die erste Klärung in der Frage nach der Grenze zwischen maligner und nach benigner Entartung. Durch seine Beobachtungen

kam er zu der Vorstellung, "bösartig" und "gutartig" seien klinische Begriffe, und bei der "Adenomyosis" komme es trotz starker Schleimhautwucherung und teils stärkerer Auflösung des Stroma "nur ganz selten" zu einer malignen Entartung. In seinem Handbuch schrieb er: "Wir sehen nur fließenden Übergang zum Karzinom in meist besonders schweren Fällen von Hyperplasie als eine immerhin seltene Möglichkeit." Auch T a y l o r ⁽⁹⁶⁾ beobachtete (1932) bei zwei von fünfundachtzig Hyperplasien Übergänge in ein Corpuscarcinom und nannte deshalb die Hyperplasie eine Präcancerose. Das erste grosse Material veröffentlichten N o v a k und Y u i 1936 ⁽⁷⁹⁾. Dreizehn von fünfundzwanzig Frauen, die neben dem Karzinom eine Hyperplasie hatten, waren bereits in der Menopause. Die Autoren hielten trotzdem die Hyperplasie nur vor der Menopause für einen "disponierenden Faktor". Als R e d i n g ⁽⁸²⁾ 1939 die Meinung äusserte: "Die krebserzeugende Fähigkeit von Oestron und Follikulin steht ausser Zweifel," begann eine intensive Forschung, zumal es sich um körpereigene Stoffe handelte. In seiner direkten Ant-
gegnung sagte D r u c k r e y ⁽²³⁾, mit Follikelhormon könne ausser einem Brustdrüsenkrebs der Maus bei keinem Tier an keinem Organ ein Krebs erzeugt werden. Bei diesem Brustdrüsenkrebs der Maus handele es sich um einen unspezifischen Reiz. "Es ist falsch, eine solche Substanz, die einen solchen unspezifischen Reiz hervorrufen kann, ohne weiteres als "cancerogen" zu bezeichnen." Dieses Ergebnis wurde 1940 von B u t e n a n d t ⁽¹²⁾

bestätigt und dahin erweitert, dass es sich um tumorbelastete Stämme handeln müsse. Bei nicht belasteten Stämmen wurde auch bei grössten Follikelhormongaben kein Brustkrebs gefunden. Ein Adenokarzinom des Corpus uteri liess sich nie erzeugen. Dies wurde von Green e und Brew e r⁽³²⁾ (1941) an einem sehr umfangreichen Material bestätigt. Seine besondere Aufmerksamkeit richtete But e n a n d t auf die Frage, ob biochemisch ein Zusammenhang zwischen dem als cancerogen bekannten Methylcholanthren und den Steroidhormonen besteht. Im Gegensatz zum Vierringsystem der Steroide besitzt das Methylcholanthren aber einen Fünfering. Die Steroide haben auch nicht wie Cholesterin und Gallensaure eine C₅-C₈ lange Seitenkette, die zu einem Ringschluss führen könnte. But e n a n d t konnte jedenfalls einschliesslich der Abbauprodukte der Steroidhormone keine cancerogene Wirkung feststellen.

Der unspezifische Proliferationsreiz des Follikelhormons beim Brustkrebs vorbelasteter Mäuse veranlasste But e n a n d t⁽⁵⁴⁾ 1949 zu der für die weitere Entwicklung wichtigen Definition: " Wir bezeichnen eine solche stoffliche Wirkung - im Gegensatz zur cancerogenen - als beengt krebs- auslösend; sie ist viel unspezifischer als die der cancerogenen Stoffe." In der gleichen Arbeit schrieb But e n a n d t zur Beziehung Hyperplasie und Corpuscarcinom: "Vor allem aber lehrt die klinische Erfahrung, dass trotz der Häufigkeit der Hyperplasie ein Zusammentreffen von Corpuscarcinom mit einer echten Schleimhauthyperplasie viel zu selten ist,

um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Überproduktion von Follikelhormon und der Karzinomentstehung annehmen zu können."

Die Frage nach der Bedeutung der Oestrogene für das erste Wachstum des gerade entstandenen Corpuscarcinoms wird seitdem von vielen Autoren erörtert und ganz verschieden beantwortet. Die eine Gruppe geht von dem Begriff der "bedingt krebsauslösenden Wirkung" des Follikelhormons aus und wendet diesen in irgendeiner Form auch auf das Adenokarzinom des Corpus uteri an. So bezeichneten H u ß l e i n und S c h ü l l e r ⁽⁴⁵⁾ 1952 die "prolongierte Einwirkung des Follikelhormons als Voraussetzung für dessen Entwicklung". Sie postulierten durch Monate und Jahre gehende Zyklusstörungen als Voraussetzung für die Entwicklung des Corpuscarcinoms. 1955 nannte H u ß l e i n ⁽⁴⁶⁾ das Follikelhormon den "wahrscheinlich wichtigsten Wuchsstoff" für die Manifestierung eines bis dahin latenten Corpuscarcinoms. W a l z ⁽⁴⁰³⁾ L i m b u r g ⁽⁶¹⁾, C r a m e r ⁽¹⁸⁾ und H i n z ⁽³⁹⁾ sprachen ebenfalls von einem Wuchsstoff. K i n d l e r ⁽⁵⁵⁾ und H.G. M ü l l e r ⁽⁷²⁾ maßen dem Östrogenbedingten Proliferationsreiz eine entscheidende Bedeutung bei. F r e m o n t und S m i t h sowie G u s b e r g ⁽³⁵⁾ und S p e e r t ⁽⁹⁴⁾ verwandten den Ausdruck; "karzinogenetischer Effekt". 1948 führte H u b e r ⁽⁴¹⁾ den Begriff "Systemkarzinom" ein, für dessen Entwicklung ein "östrogener Faktor" "offenbar massgeblich beteiligt" sei.

Auf der anderen Seite steht eine grosse Gruppe von Autoren, die eine Beziehung der Steroide zur Krebsentstehung vollständig und zur Entwicklung eines gerade entstandenen Corpuscarcinoms sehr weitgehend ablehnen. Ähnlich wie B u t e n a n d t äusserte B e h r e n s ⁽⁸⁾ 1957, "dass die Entstehung eines Corpuscarcinoms allein auf dem Boden eines lang anhaltenden Follikelhormonreizes nicht bewiesen, auf alle Fälle aber höchst selten und unwahrscheinlich sei." Wie B e h r e n s, so halten auch B a m f o r t h ⁽⁴⁾, E m g e ⁽²⁵⁾, J o n e s und B r e w e r ⁽⁴⁹⁾, K o f l e r ⁽⁵⁷⁾, K o f l e r und P a l m r i c h ⁽⁵⁸⁾, S c h r ö d e r, W i n t e r ^(106/7) und W a s c h k e ⁽¹⁰⁴⁾ den Übergang von einer Hyperplasie in ein Adenokarzinom für unbewiesen, darüber hinaus aber auch für unwahrscheinlich, da die geringe Zahl der Fälle nur der Erwartung bei der Altersüberschneidung entspricht. Die Auffassung von N o v a k und R u t l e g e ⁽⁷⁸⁾, das Follikelhormon habe lediglich die Fähigkeit Pseudoneoplasien zu bilden, wurde 1952 durch eine Beobachtung von W i n t e r ⁽¹⁰⁰⁾ gestützt. Er berichtete von einer 25jährigen Patientin, die wegen Blutungsstörungen infolge Follikelpersistenz über 2 Jahre monatlich 500.000 - 900.000 I.E. Follikelhormon einnahm. Die Abrasio ergab ein Bild wie das eines Adenokarzinoms. Nur wegen des jugendlichen Alters der Frau wurde nicht operiert, sondern nach 4 Wochen das Ergebnis einer Kontrollausschabung abgewartet. Da sich eine geringere Atypie zeigte, wurde auch weiter auf die Operation verzichtet. Nach 10 Monaten bestand ein histologisch normales

ndometrium. Tatsächlich handelte es sich also nicht um ein Karzinom, sondern um eine atypische Hyperplasie. Die Abgrenzung zwischen atypischer Hyperplasie und einem ausdifferenzierten Adenokarzinom kann histologisch also grösste Schwierigkeiten machen, so dass erst der klinische Verlauf die Diagnose ermöglicht.

So berichtete B e h r e n s ^(8a) 1958 von 135 im histologischen Aufbau ähnlichen Schleimhautbildern, die sich erst durch ihr klinisches Verhalten nach Jahren unterschieden. In 8 Fällen handelte es sich um ein Adenokarzinom.

Alle anderen Fälle gingen spontan oder nach Hormonbehandlung zurück. N o v a k und R u t l e g e schrieben zu dieser wichtigen Frage: obwohl histologisch eine atypische Hyperplasie und ein Corpuscarcinom gleich aussehen können, "darf daraus nicht gefolgert werden, dass diese geringen Gradunterschiede hinweisend für die Umwandlung von gutartigen zu bösartigen Erkrankungen seien. - Es ist etwas anderes, wenn die meisten Pathologen immer gefordert haben, dass eine Entartung entweder Krebs ist oder nicht. Im Einzelfall ist es einfach unmöglich, mittels mikroskopischer Untersuchung die Grenze zu ziehen!" +

Die Eigenschaften von gutartigen und bösartigen Geschwulstformen wurden in Arbeiten von B ü n g e l e r und D o n t e n w i l l (11 c) einander gegenübergestellt. Auch sie vertreten die Auffassung, dass bei der Entscheidung über Gut-oder Bösartigkeit bei den durch hormonale Stimulierung entstandenen hyperplastischen Gewebsproliferationen weniger morphologische Kriterien, insbesondere Änderungen der Zellstrukturen, sondern vielmehr die biologischen Verhaltensweisen gewertet werden müssen. Nach B ü n g e l e r liegt das Wesentliche der Begriffsbestimmung "maligner Tumor" in der vollkommenen Autonomie der mit dem Formverfall verknüpften Wachstumssteigerung, welche nicht mehr den ordnenden Einflüssen der Gefäßversorgung, des Nervensystems und der inneren Sekretion unterliegt. Der gutartige Tumor zeigt insofern ein anderes biologisches Verhalten, als er lokal begrenzt nur expansiv wächst und keine Metastasen setzt. Außerdem bleibt er wie die normale Körperzelle den Wachstumsregulationen des Organismus unterworfen. Ist die normale Wachstumskorrelation gestört, so bildet sich an abhängigen Organen eine Adaptationshyperplasie. Das bedeutet z.B. bei einer Vermehrung der Oestrogene einen verstärkten Proliferationsreiz auf das Endometrium, welcher zur Hyperplasie führt. Eine solche Hyperplasie bleibt in ihrem Wachstum von den Oestrogenen abhängig, auch wenn das histologische Bild sehr atypisch erscheint.

Eine Bedeutung der Oestrogene für die Entstehung des

Corpuscarcinoms lehnten B ü n g e l e r und D o n t e n-
w i l l (11 c) ab. Sie schrieben 1959: " Nie gelang es
dagegen, durch Follikelhormon oder Ovarialextrakte
metastasierende Corpuscarcinome zu erzeugen. Bei gegen-
teiligem Befund bei gleicher Versuchsanordnung handelt
es sich meist um hyperplastische, hormonell induzierte
Proliferationen ohne biologische Eigenschaften der Malig-
nität, also ohne Metastasen."

Die Gegenüberstellung der verschiedenen Auffassungen lässt
kein einheitliches Bild über die tatsächlichen Gegeben-
heiten erkennen. Deswegen wurde versucht, das Unter-
suchungsmaterial der einzelnen Autoren möglichst vollstän-
dig zusammenzutragen und nach folgenden Fragestellungen
auszuwerten:

1. Wie häufig kann als Vorläufer (1 - 24 Jahre) des Adeno-
karzinoms des Corpus uteri eine gutartige glandulär-
zystische Hyperplasie nachgewiesen werden ?
2. Wie oft bietet eine glandulär-zystische Hyperplasie
bei der Nachuntersuchung (1 - 24 Jahre später) das Bild
eines Adenokarzinoms des Corpus uteri ?
3. In welchen Hundertsätzen findet man neben dem Adeno-
karzinom des Corpus uteri histologisch eine glandulär-
zystische Hyperplasie, eine Polyposis, ein normales
Zyklusendometrium oder eine atrophische Schleimhaut ?

4. Wie häufig besteht neben der glandulär-zystischen Hyperplasie ein Adenokarzinom des Corpus uteri ?
5. Wie oft kommt das Adenokarzinom des Corpus uteri in der Geschlechtsreife vor ?
6. Wie gross ist die Zahl der hormonbildenden Ovarialtumoren in einem grösseren Material von Adenokarzinomen des Corpus uteri ?
7. Welche Häufigkeit zeigt das Adenokarzinom des Corpus uteri neben hormonbildenden Ovarialtumoren ?
8. Ist eine Hyperplasie des Ovarialstromas beim Adenokarzinom des Corpus uteri gegenüber der Norm deutlich nachzuweisen ?
9. Zeigt der Vaginalsmear bei Frauen mit einem Adenokarzinom des Corpus uteri häufiger als normal eine vermehrte Oestrogeneinwirkung ?
10. Wie häufig findet sich eine hormonaktive Tubenschleimhaut neben dem Adenokarzinom des Corpus uteri ?
11. Kann bei Frauen mit einem Corpuscarcinom eine Veränderung an den Hiluszellen des Ovariums gefunden werden ?
12. Wie oft wird nach einer grösseren Gabe von Follikelhormon ein Corpuscarcinom diagnostiziert ?

Für die Beantwortung der Fragestellung 1) und 2) ist wenig Untersuchungsmaterial vorhanden, da es sehr viel seltener möglich ist, bei einer größeren Zahl von Frauen mit einem Corpuscarcinom Präparate einer Jahre zurückliegenden Untersuchung aufzufinden, als am selben Präparat gleichzeitig ein Adenokarzinom neben einem gutartigen Aufbau des Endometrium nachzuweisen. Aus dem gleichen Grund werden häufiger Einzelbeobachtungen und damit ausgesuchtes Material beschrieben. Solche Einzelbeobachtungen dürfen bei der prozentualen Gesamtauswertung nicht berücksichtigt werden.

1. Wie häufig kann als Vorläufer (1-24 Jahre) des Adenokarzinoms des Corpus uteri eine gutartige glandulär-zystische Hyperplasie nachgewiesen werden?

Eine Kollketivzusammenstellung gibt die Tabelle I wieder. (Seite 27)

Von sechs Autoren werden insgesamt 532 Adenokarzinome des Corpus uteri beschrieben, wobei in 46 Fällen früher eine glandulär-zystische Hyperplasie bestand. C r a m e r legte den strengsten Maßstab an. Er forderte, daß die Hyperplasie seit längerer Zeit vorhanden und neben dem Adenokarzinom noch sicher nachweisbar sein müßte. Die Forderung nach einem noch bestehenden Endometrium neben den oft weit ausgedehnten Karzinomen erwies sich als extrem.

Unter 110 Karzinomen entsprach nur eines diesen Forderungen.

Tabelle I

Nachweis einer glandulären- und glandulär-zystischen
Hyperplasie vor der Manifestierung eines Adenokarzinoms
des Corpus uteri

A u t o r	Jahr	Adeno- karzi- nome	Frühere Gland.zyst. Hyperpl.	
Cramer	1949	110	1	
Wagner	1950	66	2	
* (Speert	1952	16	11	Ausges. Material)
Rimbach	1953	112	14	1 - 22 Jahre
* (TeLinde	1953	8	3	3 - 34 J. Ausges. Material)
Kofler	1954	220	15	
S u m m e		508	32 (6,2 %)	

* nicht berücksichtigt in der Summenrubrik

S p e e r t untersuchte bei 16 Corpuscarcinomen frühere Präparate und fand dreimal Karzinome, zweimal eine zyklusgerechte Schleimhaut und 11 atypische Hyperplasien verschiedener Grade. R i m b a c h berichtete über 14 von 112 Fällen. Darunter waren 9 Frauen, deren Erstbefund einer Hyperplasie erst ein Jahr zurücklag. Trotzdem wurden alle 14 Fälle in die Gesamtwertung aufgenommen. Insgesamt resultiert bei dem nicht ganz homogenen Material der relativ hohe Prozentsatz von 6,2 %.

2. Wie oft bietet eine glandulär-zystische
Hyperplasie bei der Nachuntersuchung
(1 - 24 Jahre später) das Bild eines
Adenokarzinoms des Corpus uteri?

Bei dieser Fragestellung gingen die Autoren von einer nachgewiesenen glandulär-zystischen Hyperplasie aus und untersuchten, wie oft sich später ein Adenokarzinom bildete. In Tabelle II wurden solche Angaben zusammengestellt. (Seite 29)

Gegenüber der ersten Fragestellung, bei der nur Frauen mit einem Adenokarzinom und einer nachweislich früheren Hyperplasie berücksichtigt wurden, kann man hier von allen Fällen einer Hyperplasie ausgehen. Dieser Weg ist sicher der richtigere, wenn irgendeine Abhängigkeit der Karzinogenese von einer zuvor bestehenden Hyperplasie nachgewiesen werden soll. Die Autoren der Tabelle I gehen also vom manifesten Tumor, die der zweiten Tabelle von der möglichen Ursache aus.

Tabelle II

Häufigkeit des Adenokarzinoms des Corpus uteri 1 - 24
Jahre nach einer gesicherten gutartigen glandulär-zysti-
schen Hyperplasie

A u t o r	Jahr	Gland-zyst. Hyperpl.	Später Adenokar- zinome	Anmerkungen
Hintze	1929	24	0	Einzelbeob- achtung)
Tylor	1932	85	2	
* (Cramer	1949	1	1	
Rigo Scipiades Vazy	1950	240	7	Einzelbeob- achtung)
* (Walz	1952	1	1	
Kofler	1954	450	3	
McBride	1959	544	2	
S u m m e		1343	16 (1,2 %)	

* nicht berücksichtigt in der Summenrubrik

Insgesamt wurden bei 1345 Hyperplasien später 18 Adenokarzinome gefunden. Ohne die beiden Einzelbeobachtungen von C r a m e r und W a l z sind das 1,2%.

T a y l o r teilte seine 85 Fälle von Hyperplasien in vier Gruppen ein. Die beiden beobachteten Karzinome stammten dabei aus der Reihe der stark atypischen Hyperplasien. Unter den 544 Patientinnen, die M c B r i d e untersuchte, wurde bei 419 die Hyperplasie beseitigt, so dass nur 78 Frauen über viele Jahre nachuntersucht wurden.

3. In welchen Hundertsätzen findet man neben dem Adenokarzinom des Corpus uteri histologisch eine glandulär-zystische Hyperplasie, eine Polyposis, ein normales Zyklusendometrium oder eine atrophische Schleimhaut ?

Nur wenige Autoren, die in der Tabelle III aufgeführt sind, untersuchten alle möglichen Formen des Schleimhautaufbaues. Die meisten studierten lediglich die Häufigkeit der glandulär-zystischen Hyperplasie neben einem Adenokarzinom.

Bei 2253 Adenokarzinomen des Corpus uteri fanden sich 228 (9,88 %) glandular-zystische Hyperplasien. Die Einzelangaben schwanken zwischen 0 % und 40 %.

B e h r e n s stellte 1957 unter 1066 Karzinomen 29 (2,72 %) Hyperplasien fest. Wegen dieser mit Abstand grossten Kollektion kommt seinen Ergebnissen besondere Bedeutung zu. Eine Kontrollserie von Frauen ohne Karzi-

Tabelle III

Häufigkeit einer glandulär-zystischen Hyperplasie als
Zweitbefund neben einem Adenokarzinom des Corpus uteri

A u t o r	Jahr	Adeno- karzi- nome	Gland. zyst.- Hyper- pl.	Poly- pen	Zyklus Schleim- haut	Atroph. Schleim- haut
Tylor	1932	122	2			
Novak, Yui	1936	104	25			
Jones, Brewer	1941	68	2		11	
Fahlund Broders +	1946	86	31		50	36
Limburg	1949	87	43			
Kaufmann Müller	1950	46	0			
Netto	1951	19	1			
Hußlein	1952	66	27			
Kofler	1954	132	26		21	85
Hecht Lucari	1954	63	6			
McBride	1955	56	5	10	0	41
Waschke	1955	138	8			
Bamforth	1956	81	17		17	5
Kindler	1956	119	6	41	12	40
Behrens	1957	1066	29			
S u m m e		2253	228 (9,88 %)	51 (29,1%)	111 (20,4%)	207 (43,7%)

Kontrollserie: Untersuchung an Frauen ohne Karzinom

McBride	1955	nicht angegeb.	5,0 %	15 %	0 %	80 %
---------	------	-------------------	-------	------	-----	------

+ Neben den zystischen Veränderungen 2. - 4. Grades wurde häufig auch eine proliferierende Schleimhaut gefunden.

nom beobachtete lediglich Mc B r i d e. Er fand in 5% eine Hyperplasie des Endometrium gegenüber 8,8 % bei Corpuscarcinomen.

Polypen und Polyposis neben einem Adenokarzinom des Corpus uteri beschrieb Mc B r i d e in 18 % seiner Karzinomfälle. Das ist nur 3 % mehr als in seiner Kontrollserie bei Frauen ohne Karzinom. K i n d l e r fand dagegen 1956 bei 41 von 119 Karzinomen gleichzeitig Polypen (34 %). Leider fehlt bei ihm eine Kontrollserie. Der Durchschnittswert beider Autoren von 29,1 % muss daher mit grosser Zurückhaltung genannt werden.

Normale Zyklusschleimhaut neben dem Corpuscarcinom stellten F a h l u n d und B r o d e r s in 58 % fest, Mc B r i d e dagegen nie, auch nicht in seiner Kontrollserie. Insgesamt wurde sie bei 6 Autoren 111 mal (20,4 %) angegeben.

Sehr häufig, in 73,2 %,verzeichnete Mc B r i d e dagegen neben dem Corpuscarcinom eine atrophische Schleimhaut. Seine Kontrollfälle lagen mit 80 % nur wenig darüber. Andere Angaben schwanken zwischen 6,2 % (B a m f o r t h) und 64,4 % (K o f l e r). Mit 207 Beobachtungen der Kombination Corpuscarcinom und atrophische Schleimhaut ergibt sich eine Häufigkeit von 43,7 % bei diesem Untersuchungsmaterial.

4. Wie häufig besteht neben der glandulär-zystischen Hyperplasie ein Adenokarzinom des Corpus uteri ?

Tabelle IV

Häufigkeit des Adenokarzinoms des Corpus uteri als
Zweitbefund neben einer glandulär-zystischen Hyper-
plasie

A u t o r	Jahr	Gland.zyst. Hyperpl.	dabei Adenokar- cinome	Anmerkung
* (Meyer	1930	11	11	ausgesuchtes Material)
Boll	1935	155	0	
Payne	1937	534	13	
Vazy	1948	364	8	
Vazy	1948	211	4	
Limburg	1949	5385	2	11 atypische Hyperplasien
Kaufmann Müller	1950	118	0	
Winter	1950	763	1	
Gruber Rüttner	1952	200	2	
Schröder	1954	3295	10	
Kofler	1954	460	10	1 atypische Hyperplasie +
Waschke	1955	1262	16	
Kindler	1956	395	6	
Behrens	1957	6059	8	
S u m m e		19201	80 (0,42 %)	135 atypische Hyperplasien

* nicht berücksichtigt in der Summenrubrik

+ Bei einem Ca. wurden über 10 Jahre östrogene Hormone gegeben.
* Die 8 Carcinome waren neben atyp. Hyperpl.

Die vierte Fragestellung geht wieder von der glandulär-zystischen Hyperplasie aus. Autoren, welche von gleichzeitig gefundenen Corpuscarcinomen berichtet haben, wurden in Tabelle IV zusammengefasst. (Seite 33)

Insgesamt wurden 19 201 Frauen mit einer glandulär-zystischen Hyperplasie erfasst. Nur in 80 Fällen (0,42%) fand sich gleichzeitig ein Adenokarzinom des Corpus uteri. Die 11 Fälle von M e y e r wurden hier nicht berücksichtigt, da es sich dabei um ausgesuchtes Material handelt. L i m b u r g beschrieb nur zwei Karzinome bei 5385 Fällen. 1957 berichtete B e h r e n s über 6059 Hyperplasien. Darunter waren 135 atypische Hyperplasien, von denen acht gleichzeitig ein Karzinom aufwiesen. Interessant ist, dass beide Autoren mit ihrem bei weitem größten Krankengut die kleinsten Prozentwerte für das gleichzeitige Bestehen eines Karzinoms bei einer glandulär-zystischen Hyperplasie angeben.

5. Wie oft kommt das Adenokarzinom des Corpus uteri in der Geschlechtsreife vor ?

Über die Häufigkeit des Adenokarzinoms in der Geschlechtsreife wurde 1924 zuerst von N o r r i s und V o g t berichtet. In Tabelle V (Seite 35) wurden die Autoren zusammengefasst, die sich mit der gleichen Fragestellung beschäftigten. J o n e s und B r e w e r gaben 1941 mit 27,9 % den höchsten Prozentsatz an. Dagegen liegt der Anteil bei D o n a l d und S h a w , H u ß l e i n und S c h ü l l e r bzw. S i r t o r i

Tabelle V

Häufigkeit des Adenokarzinoms des Corpus uteri in der
Geschlechtsreife

A u t o r	Jahr	Adeno- karzi- nome	davon in der Geschlechtsreife
Norris, Vogt	1924	115	15
Donald, Shaw	1928	177	1
Jones, Brewer	1941	68	19
Limburg	1949	87	6
Hußlein, Schüller	1952	501	3
Speert	1952	255	12
Sirtori	1953	523	3
Kofler	1954	132	21
Behrens	1957	1066	43
S u m m e		2924	123 (4,2 %)

Tabelle VI

Häufigkeit hormonbildender Ovarialtumoren als Zweitbefund neben einem Adenokarzinom des Corpus uteri

A u t o r	Jahr	Adeno- karzi- nome	daneben h.bildende Ov.tumoren	Anmerkung
Woll, Herting	1948	330	18	ausgesuchtes Material)
Huber	1949	229	29	
Henriksen	1950	336	2	
Randall, Mirick	1951	330	5	
* (Huber, Bessener	1952	29	4	
Way	1954	89	5	
Peel	1956	107	2	
Bamforth	1956	81	0	
S u m m e		1 502	61 (4,0 %)	

* nicht berücksichtigt in der Summenrubrik

nur wenig über 0,5 %. Von insgesamt 2924 Adenokarzinomen bei neun Autoren traten 123 (4,2 %) während der Geschlechtsreife auf.

Die 43 Patientinnen von B e h r e n s hatten normale Menses, "d.h. sie hatten kürzlich noch menstruationsähnliche Blutungen angegeben." (8)

6. Wie groß ist die Zahl der hormonbildenden
Ovarialtumoren in einem größeren Material
von Adenokarzinomen des Corpus uteri?

Zur Beantwortung der Fragen 6 und 7, nach dem Zusammenhang zwischen hormonbildenden Ovarialtumoren und einem Corpuscarcinom wurden die früheren Aufstellungen zu dieser Frage von J a m e s und N o v a k bzw. von G r e e n e mit verwertet.

Tabelle VI (Seite 36) enthält zunächst wieder die Autoren, die von einer größeren Zahl von Corpuscarcinomen ausgehen und überprüfen, wie oft ein Ovarialtumor als Nebebefund vorhanden war. Es handelt sich dabei um Granulosazelltumoren, Thekazelltumoren und Mischformen aus beiden. Unter 1502 Adenokarzinomen des Corpus uteri wurden gleichzeitig 61 hormonbildende Ovarialtumoren gefunden. Das entspricht einem mittleren Prozentsatz von 4 %. H u b e r und B e s s e r e r wurden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da ihre Fälle aus einem ausgewählten Material von 52 Systemtumoren stammen. B a m f o r t h fertigte bei 44

Tabelle VII

Häufigkeit eines Adenokarzinoms des Corpus uteri neben einem hormonaktiven Ovarialtumor

A u t o r	Jahr	hormonaktive Ovarial- tumoren		daneben Adeno- karzi- nome	Anmer- kung
		Typ	Zahl		
Schröder	1922	Granulosazt.	1	1	E. +
Szathmary	1923	Granulosazt.	9	1	
Russel	1940	Granulosazt.	1	1	E. +
Wolf, Neigus	1941	Thekazelltu.	8	1	
Porter, Bramhall	1941	Thekazelltu.	1	1	E. +
Hederson	1942	Granulosazt. Thekazelltu.	21 9	2 3	
Stohr	1942	Granulosazt.	3	1	E. +x
Kirschbaum	1943	Thekazelltu.	1	1	E. +
Ingrdham, Black	1944	Granulosazt.	3	3	E. +
Banner, Dockerty	1945	Thek. zelltu.	23	3	
Hodgson, Dockerty	1945	Granulosazt.	62	8	
Limburg	1947	Thekazelltu.	5	1	
Moll, Hertig, Smith	1948	Thekazelltu.	20	18	E. +
Mussey, Masson	1948	Granulosazt.	2	2	E. +
Huber	1948	Granulosazt.	1	1	E. +
Falls, Mugins, Goldenberg	1949	Granulosazt.	39	1	
Giordini	1949	Thekazelltu.	1	1	E. +
Sternberg, Gasskill	1950	Thekazelltu.	12	1	
Weiner	1950	Thekazelltu.	1	1	E. +
Grey	1950	Granulosazt.	1	1	E. +

Fortsetzung S. 39

Dockerty,		Granulosazt.	2	2	E. +
Mussey	1951	Thekazelltu.	1	1	E.
Bredland	1951	Granulosazt.	1	1	E. +
Müller	1951	Granulosazt.	1	1	E. +
James,		Granulosazt.)			
Novak	1951	Thekazelltu.)	66	4	
Corbe,					
Miller		Granulosazt.	1	1	E. +
Tod	1952	Thekazelltu.	1	1	
Conill-					
Serra	1952	Thekazelltu.	1	1	E. +
Hinz	1952	Thekazelltu.	1	1	E. +
Müller	1952	Granulosazt.	4	4	E. +
Huber,		Granulosazt.)			
Bessener	1952	Thekazelltu.)	23	4	
Huber	1953	Granulosazt.	5	5	
		Thekazelltu.	7	7	E. +
Duckett,					
Davis	1953	Granulosazt.	17	1	
Cylling	1953	Granulosazt.)			
		Thekazelltu.)	19	1	
Behrens	1953	Granulosazt.	6)		
		Thekazelltu.	2)	1	
Emge	1953	hormonaktive			
		Ovarialtu.	753	25	
Larsson,					
Olson	1954	Thekazelltu.	1	1	E. +
Lienhard,					
Halliburton	1954	Granulosazt.	1	1	E. +
Mayer	1955	Thekazelltu.	1	1	E. +
Mansell,		Granulosazt.)			
Hertig	1955	Thekazelltu.)	80	11	
		Mischform)			
Biggart,		Granulosazt.	18	3	
Macafee	1955	Thekazelltu.	25	5	
Greene	1957	hormonaktive			
		Ovarialtu.	307	15	
Eton,					
Parker	1958	Brennertumor	8	1	
S u m m e			1512	92 (6 %)	

+ Einzelbeobachtungen
nicht berücksichtigt
in der Summenrubrik

von 81 Corpuscarcinomen Serienschnitte der Ovarien an und fand keine maligne Entartung. Eine "Stromahyperplasie konnte dagegen in mehr als der Hälfte der Fälle festgestellt werden. "

7. Welche Häufigkeit zeigt das Adenokarzinom des
Corpus uteri neben hormonbildenden Ovarial-
tumoren ?

Frauen mit hormonaktiven Ovarialtumoren werden schon wegen der Seltenheit solcher Tumoren meistens genauer untersucht. Deswegen enthält die Tabelle VII (Seite 38/39 von 41 Fällen 21 Einzelbeobachtungen. Natürlich lässt eine kasuistische Zusammenstellung einer Kombination von Theka- oder Granulosazelltumoren mit einem Corpuscarcinom keine eindeutige Aussage über einen ursächlichen Zusammenhang zu.

Innerhalb kleinerer Kollektive stellten E m g e bei 753 hormonbildenden Ovarialtumoren 25 (3,3%) Corpuscarcinome fest, und G r e e n e fand 15 Corpuscarcinome als Zweitbefund unter 307 hormonaktiven Ovarialtumoren. Ohne die Einzelbeobachtungen wurden neben insgesamt 1512 hormonbildenden Ovarialtumoren 92 (6,0%) Adenokarzinome des Corpus uteri festgestellt. Diese Zahl ist sogar etwas höher als in Tabelle VI, in der primär vom Corpuscarcinom ausgegangen wurde.

Tabelle VIII

Hyperplasie des Ovarialstromas als Nebenfund beim
Adenokarzinom des Corpus uteri

A u t o r	Jahr	Adeno- karzi- nome	davon Ovarialstroma- hyperplasie	
			Fälle	%
Fahlund, Broders	1946	86	74	86
Smith	1948	307	156	50,8
Woll, Hertig	1948	331	277	84,0
Novak, Mohler	1953	63	33	54,0
Schneider, Bechtel	1956	44	23	52,3
Sommer, Meissner	1957	?	?	73
Roddick, Greene	1958	40	37	92,5

Kontrollserie:

A u t o r	Jahr	Sektio- chirurg. Fälle	davon Ovarialstroma- hyperplasie	
			Fälle	%
Fahlund, Broders	1946	50 se*	41	82
		100 ch. +	79	79
Woll, Hertig	1948	307 se.	136	44
Novak, Mohler	1953	63	13	21
Sommer, Meissner	1957	?	?	36
Roddick, Greene	1958	41 se.	33	79,9
		42 ch.	34	81,0

*

Sektionsmaterial

+ Chirurgisches Krankengut

8. Ist eine Hyperplasie des Ovarialstromas beim Adenokarzinom des Corpus uteri gegenüber der Norm deutlich nachzuweisen ?

Tabelle VIII (Seite 41) bringt nun eine Kollektivzusammensetzung der Autoren, die das Ovarialstroma beim Vorliegen eines Corpuscarcinoms untersuchten. Seitdem Smith, Woll und Hertig 1948 das Ovarialstroma genauer untersuchten, waren einige Autoren der Meinung, dass hier eine Beziehung zur Karzinomentstehung nachzuweisen sei. Zwei Jahre zuvor hatten Fahund und Broders nach sehr eingehenden Untersuchungen der Ovarien bei Frauen mit einem Corpuscarcinom eine Beziehung zwischen einer Ovarialstromahyperplasie und einem Corpuscarcinom abgelehnt. Zwar fanden sie in 86 % eine Stromahyperplasie, doch waren es bei Kontrolluntersuchungen am Sektionsmaterial ebenfalls 86% und bei chirurgischen Kontrollfällen 79%. Im Gegensatz dazu berichteten Woll und Hertig 1948 mit 86% gegenüber 44% bei der Kontrollserie von einem viel grösseren Unterschied. Ähnliche Befunde erhoben Novak und Mohler, Schneider und Bechtel, Bamforth sowie Sommer und Meissner. Diesen Untersuchern dienten als Kontrollfälle Obduktionen. Darin sahen Roddick und Greene (1958) die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse, da das Ovarialstroma möglicherweise durch prämortale Umstände verändert wurde. Sie fanden eine mittlere bis

Tabelle IX

Untersuchung des Vaginalsmears bei Frauen mit einem
Adenokarzinom des Corpus uteri

A u t o r	Jahr	Adeno- karzi- nome	V a g i n a l s m e a r					
			Oestrogen positiv		Misch- typ		Oestrogen Mangel	
			Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
Limburg	1951	22	13	59,5	5	22,7	4	18,1
Huber, Besserer	1952	52	28	53,8	19	36,5	5	9,7
Wied	1953	20	1	5,0	1	5,0	18	90,0
Kofler	1954	53	2	3,7	7	13,2	44	83,1
McBride	1955	116	71	61,5	36	30,8	9	7,7
S u m m e		263	115	43,6	68	25,8	80	30,4
<u>Kontrollserie:</u>								
		Fälle o. Karzinom						
Limburg	1951	137	25	18,2	14	10,2	98	71,6
McBride	1955	?	?	70,0	?	27,6	?	2,3
				44,1		18,9		36,9

starke Vermehrung des Ovarialstromas in 92,5 % der Karzinompatientinnen. Bei chirurgischen Kontrollfällen zeigte sich die gleiche Veränderung in 81,0 %, bei Obduktionen in 79,9 %. Es erscheint nicht sinnvoll, aus diesen beiden unterschiedlichen Ergebnisgruppen einen statistischen Mittelwert zu errechnen. Hier müssen erst weitere Untersuchungen abgewartet werden.

9. Zeigt der Vaginalsmear bei Frauen mit einem Adenokarzinom des Corpus uteri häufiger als normal eine vermehrte Oestrogeneinwirkung ?

Da der Vaginalsmear durch seine rasche Reaktion auf die Oestrogenkonzentration des Körpers einen guten Indikator für eine Oestrogeneinwirkung darstellt, verwendete L i m b u r g 1951 diesen Test bei Frauen mit einem Adenokarzinom des Uteruskörpers. In Tabelle IX wurden die Ergebnisse von insgesamt 5 Autoren zusammengelasst, die über Untersuchungen gleicher Art berichteten. (Seite 43)

Gegenüber den Kontrollfällen fand L i m b u r g eine erhöhte Aktivität im Smear. Über ähnliche Ergebnisse berichteten H u b e r und B e s s e r e r. W i e d und K o f l e r dagegen wiesen bei 90 % bzw. 85,1 % einen Oestrogenmangel nach. In neueren Untersuchungen von M c B r i d e zeigte der Vaginalsmear zwar in 61,5 % der Corpuscarcinompatientinnen einen höheren Proliferationsgrad, doch war er insgesamt niedriger als in den Kontrollfällen (70 %). Die mittleren statistischen Werte der ver-

Tabelle X

Histologisches Bild der Tubenschleimhaut bei einem
Adenokarzinom des Corpus uteri

A u t o r	J a h r	Adeno- karzi- nome	T u b e n s c h l e i m h a u t		
			hyper- plas- tisch	normal	atrophisch
McBride	1955	34	0	3	31
Chun, Gong Roddick	1959	34	6	25	3

Kontrollserie:

		Fälle ohne Adeno- karzi- nome			
Chun, Gong, Roddick	1959	47	4	42	1

Tabelle XI

Häufigkeit eines Hiluszelltumors neben einem Adenokarzinom des Corpus uteri

A u t o r	Jahr	Adenokarzinome	Hiluszell-tumoren		Anmerkung
			Fälle	%	
HuBlein	1951	1	1		Material: 5 Hiluszelltumoren
Roddick, Greene	1958	40	12	32,5	
Shermann, Wolf	1959	133	109	81,9	

Kontrollserie:

A u t o r	Jahr	Sektiochirurg. Fälle	Hiluszell-tumoren		Anmerkung
			Fälle	%	
Roddick, Greene	1958	41 se +	5	12,2	
		42 ch *	15	35,7	
Shermann, Wolf	1959	86	10	11,6	

+ Sektionsmaterial

* Chirurgisches Krankengut

schiedenen Formen des Vaginalsmears bei einem Corpuscarcinom entsprachen also denen bei Frauen ohne Adenokarzinom.

10. Wie häufig findet sich eine hormonaktive
Tubenschleimhaut neben dem Adenokarzinom
des Corpus uteri ?

Schliesslich soll von zwei Versuchen berichtet werden, wobei die Tubenschleimhaut bei Frauen mit einem Corpuscarcinom untersucht wurde. (Tabelle X Seite 45)

M c B r i d e fand 1955 nur eine normale oder atrophische Tubenschleimhaut bei Corpuscarcinomträgerinnen.

C h u n, G o n g und R o d d i c k untersuchten die Tuben neben 34 Karzinomen und beschrieben 6mal eine hyperplastische, 25mal eine normale und 3mal eine atrophische Schleimhaut. Bei 47 Kontrollfällen gaben sie ein Zahlenverhältnis von 4:42:1 an. Aus den genannten Untersuchungen lässt sich noch kein Einblick gewinnen, ob die Tubenschleimhaut eine charakteristische Veränderung zeigt.

11. Kann bei Frauen mit einem Corpuscarcinom
eine Veränderung an den Hiluszellen des
Ovariums gefunden werden ?

Nur wenige Forscher haben sich bis jetzt mit den Hiluszellen des Ovarium bei Frauen mit einem Corpuscarcinom beschäftigt. In Tabelle XI wurden die Ergebnisse von drei Autoren zusammengestellt. (Tabelle XI Seite 46)

Tabelle XII

Entstehung des Adenokarzinoms des Corpus uteri nach Gaben von Follikelhormon

A u t o r	Jahr	Fälle	Dauer der Hormon- gaben Jahre	Adeno- karzi- nome	Hormone	Gesamt- menge
Lremont, Smith	1946	1	8	1		
Gusberg	1947	5	2 x 3 2 x 7 1 x 5	5		
Limburg	1949	1	3	1	Cyren B	0,9g
Müller	1951	4	1 x 16 1 x 2,5 2 x 1	4	Cyren A	50 mg
Novak	1951	1	12	1	Stilbene	4,38g
Gruber Rüttner	1952	2	10	2	unbekannt	
Winter	1952	1	2	0	Cyren B	15 MIL IE
Jensen, Ostergaard	+ 1954	16	1,5 bis 15	16		
Iacchi	1958	1	7	0	Stilbene	5,11g
Bromberg	1959	1	24	1		0,2 g
Summe		33		31		

+ Anmerkung: Aus einem Material von 105 Adenokarzinomen des Corpus uteri.

H u ß l e i n fand 1951 bei 5 Hiluszellitumoren 1 Adenokarzinom des Corpus uteri, in vier Fällen zeigte sich eine glandulär-zystische Hyperplasie. 1958 stellten R o d d i c k und G r e e n e bei ihren chirurgischen Kontrollfällen relativ häufiger einen Hiluszelltumor fest als bei den Corpuscarcinomträgerinnen. Zu ganz anderen Resultaten kamen S h e r m a n n und W o l f 1959.

Bei 153 Corpuscarcinompatientinnen untersuchten sie die Ovarien und beobachteten 109mal eine "Hyperplasie" der Hiluszellen. Zum Vergleich wurden 86 Frauen in der Menopause untersucht und hier nur 10 "Hiluszellhyperplasien" nachgewiesen. Auch hier lassen sich vorläufig nur die Ergebnisse von R o d d i c k und G r e e n e denen von S h e r m a n n und W o l f gegenüberstellen.

12. Wie oft wird nach einer grösseren Gabe von
Follikelhormon ein Corpuscarcinom diagnosti-
ziert ?

Um die Fragestellung 12 zu beantworten, wurden Berichte aus der Literatur in Tabelle XII (Seite 48) zusammengestellt.

auffallend war, dass es sich um insgesamt 31 Einzelbeobachtungen handelte, die, bis auf den Bericht von W i n t e r und T a c c h i, ausschliesslich die Entwicklung eines Adenokarzinoms des Uteruskorpers nach Follikelhormongaben über 1 - 24 Jahre beschrieben. Über die eindrucksvolle Beobachtung von W i n t e r wurde bereits berichtet. T a c c h i teilte einen Einzelfall mit, wo nach sieben-

jähriger Stilbenapplikation lediglich eine glandular-zystische Hyperplasie von "Schweizer-Käs Form" zu sehen war. Eine grössere Untersuchung über Spätfolgen nach langjährigen Foliikelhormongaben existiert bis heute nicht. Daher kann über die Häufigkeit eines Corpuscarcinoms nach langjährigen Gaben von Oestrogenen nichts Sicheres ausgesagt werden.

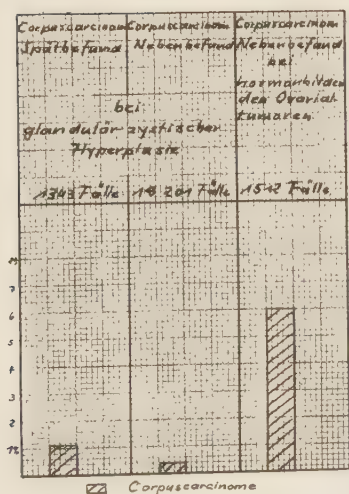
Abschliessend werden in Abb. 3 und 4 die bisherigen Ergebnisse, soweit sie verwertbar sind, graphisch dargestellt. In Abb. 3 sind die Endometrium- Ovar- und Smearuntersuchungen (Tabelle 1, 3, 6, 9), bei denen vom Adenokarzinom des Corpus uteri ausgegangen wurde, zusammengefasst. Abb. 4 zeigt nebeneinander den Durchschnitt der Tabelle 2, 4 und 7. Die Ergebnisse erfassen die Zahl von Corpuscarcinomen bei einer grossen Zahl von glandular-zystischen Hyperplasien bzw. hormonbildenden Ovarialtumoren.

Abbildung 3

Prozentuale Häufigkeit von glandular-zystischer Hyperplasie, hormonaktiven Ovarialtumoren und verschiedenen Funktionsgraden des Vaginalsmears beim Adenokarzinom des Corpus uteri.—Die in jeder Gruppe untersuchte Gesamt-

Abbildung 4

Prozentuale Häufigkeit des Adenokarzinoms des Corpus uteri bei glandulär-zystischen Hyperplasien und hormon-aktiven Ovarialtumoren. Die Gesamtzahlen der Untersuchungen bei glandulär-zystischer Hyperplasie und die Zahl der Ovarialtumoren wurden gleich 100 % gesetzt.



B. Der Einfluß von Sexualhormonen
auf den Mitosenablauf und die
Teilungsrate.

Im ersten Teil der Arbeit wurden alle Autoren berücksichtigt, die durch histologische oder statistische Untersuchungen, sowie mit Hilfe von Tierversuchen zur Frage der Entstehung eines Corpuscarcinoms unter dem Einfluß von Oestrogenen beigetragen haben. Auch zum Problem einer "malignen Entartung" im Bereich des Endometrium unter Oestrogeneinfluß wurde Stellung genommen.

Der zweite Teil der Arbeit behandelt demgegenüber den Einfluß von Sexualhormonen, speziell von Oestrogenen, auf das Corpuscarcinom, also auf den bereits bestehenden Tumor.

Den eigenen Untersuchungen werden einige Ergebnisse aus der Literatur über den Effekt von Sexualhormonen auf Fibroblastenkulturen vorangestellt, da hier ebenfalls mit der Mitosenzählung gearbeitet wurde.

a) Die Wirkung von Steroidhormonen auf
Fibroblastenkulturen.

M ö l l e n d o r f f zeigte 1941 als erster an Gewebekulturen von Kaninchenfibrozyten, "daß Oestron und Testosteron mit den kanzerogenen Kohlenwasserstoffen (Benzpyren, Methylcholanthren) eine charakteristische Form der Mitosenstörung gemeinsam haben." In teilweise sehr starken Verdünnungen wird bei der Bildung der Äquatorialplatte ein Teil der Chromosomen nicht berücksichtigt und so vom Teilungsvorgang ausgeschlossen; dieser Vorgang stört den Teilungsablauf nicht und setzt die Teilungsrate nicht wesentlich herab." Solche Teilungen werden als tumorspezifisch angesehen, da der ständige Kernsubstanzverlust bei unveränderter Wachstumsintensität die für den Stoffwechsel notwendige Kern-Plasma-Relation gefährdet.

In einer Zusammenstellung der von M ö l l e n d o r f f getesteten Substanzen fiel besonders die mitosenschädigende Wirkung des Oestradiol und Methyltestosteron auf. 1956 wurden diese Befunde von C a g i a n u t bestätigt und dahin erweitert, "daß die ungesättigten Verbindungen ausnahmslos wirksam sind, während die gesättigten Parallelverbindungen die Mitosen nicht schädigen." Er gab die Schädigungsrate der untersuchten Stoffe auf Grund des Prozentsatzes der pathologischen Äquatorialplatten an. Die Hormonkonzentration in der Fibrozytenkultur wurde konstant auf $20\gamma/\text{cm}^3$ angesetzt.

Oestradiol und Methyltestosteron war mit 87,2 % bzw. 82,0 % bei weitem am wirksamsten. Geringe sterische Veränderungen des Moleküls erwiesen sich hinsichtlich der Mitosenwirkung nicht als ausschlaggebend. Eine Keto- oder Hydroxylgruppe an C₁₇ erhöhte die Wirkung besonders, wenn diese durch eine Methylgruppe vor dem Abbau geschützt wurde. Schon in dieser Arbeit gab C a g i a n u t eine Abhängigkeit der Teilungsrate von der Konzentration der Stoffe an. "Höhere Konzentrationen setzten die Teilungsbereitschaft stark herab." 1958 berichtete er von dem neu entwickelten Stoff Methyl-Nortestosteron. Seine Versuche machte er wieder an Kaninchenfibrozytenkulturen. Bis zu $5\mu\text{g}/\text{cm}^3$ nahmen die pathologischen Äquatorialplatten sprunghaft zu (21,4 %), und die Mitosenzahl blieb konstant. Erst bei einer Konzentration von $20\mu\text{g}/\text{cm}^3$ fiel die Zellteilungsrate stark ab. Nach 9 Stunden war keine Zellteilungsfigur mehr zu finden, ohne daß morphologisch etwas auffallen würde. Hier handelte es sich also um einen Stoff, der in geringsten Mengen stärkste Mitosenhemmung verursachte. Zu ähnlichen Resultaten kam K a i s e r, der die Wirkung von Gestagenen, u.a. von Methylnortestosteron am Corpuscarcinom, das in einem hormonabhängigen Muttergewebe wächst, untersuchte. Die Gestagene zeigten einen stark mitosenhemmenden Effekt an den Karzinomzellen, ebenso Gestagen-Oestrogen-Kombinationen. Die Mitosenhemmung in sämtlichen Versuchen konnte kein zufälliger Effekt sein. Bemerkenswert erschien die im Durchschnitt

in allen Gruppen nahezu einheitliche Reduzierung der Mitosenrate um etwa 50 %. Histologisch gab K a i s e r ausser der Depression der Mitosenzahl eine interstitielle Auflockerung des Uterus und eine Chromatinarmut der Kerne an.

Die Prüfung einer Oestrogenwirkung am Corpuscarcinom erschien nun naheliegend und konnte besonderes Interesse beanspruchen. Durch derartige Untersuchungen sollte eine Aussage gemacht werden, in welcher Weise Oestrogene ein bestehendes Corpuscarcinom beim Menschen beeinflussen können.

b. Eigene Untersuchungen über die Wirkung
oestrogener Hormone auf die Mitosenzahl
im Adenokarzinom des Corpus uteri.

a) Methodik

Die Untersuchungen wurden bei Frauen mit einem Adenokarzinom des Corpus uteri vorgenommen. Als Ausgangsmaterial diente das Gewebe der ersten Strich- oder Vollabrasio, das die Diagnose Corpuscarcinom ergeben hatte. Nach einer Hormoneinwirkung wurde eine Zweitabrasio durchgeführt, bevor eine Bestrahlung bzw. Operation erfolgte. Sofort nach der Entnahme⁺⁾ wurde das Gewebe fixiert. Von den operierten Frauen standen auch Operationspräparate zur Verfügung, die erst später zur Fixierung gelangten. Alle drei Schnitte wurden bei einer Schichtdicke von $\frac{1}{10}$ einer HE bzw. PAS Färbung unterzogen. Die PAS Färbung sollte etwaige histochemische Veränderungen erkennen lassen.

Aus jeweils mindestens 2000, meistens aber 4000 und mehr Karzinomzellen wurden die Mitosen einzeln ausgezählt und im Gesamtergebnis auf 2000 Zellen umgerechnet. Die Durchführung des Mitosentestes war nur dann sinnvoll, wenn in allen zwei oder drei Präparaten histologisch übereinstimmende Partien ausgewertet wurden. Daher war es in einigen Fällen nicht möglich, im Einzelpräparat mehr als 2000 Zellen zu beurteilen. Jedoch konnten dann von demselben Block in verschiedener Höhe mehrere Schnitte angefertigt und dadurch neue Bezirke für die Auszählung

+) die jeweils vormittags erfolgte.

gewonnen werden. Eine weitere Schwierigkeit lag darin, daß bei der ersten Abrasio, wenn sie zu oberflächlich erfolgt war, mehr nekrotisches Gewebe gefunden wurde, als bei der zweiten Kontrollab~~rasio~~rasio. Um nun eine vollständige Gewebsübereinstimmung in allen drei Präparaten trotzdem zu sichern, musste in diesen Fällen reichlich Gewebe zunächst vergleichend durchuntersucht werden.

Die Operationspräparate sollten über die Frage Aufschluss geben, ob die hier vorgenommene Spätfixierung eine Änderung der Zellteilungszahl gegenüber dem sofort fixierten Material der Zweitab~~rasio~~rasio zur Folge hat. Bei einem Linsenmikroskop mit der numerischen Apertur (NA) 0,65 und einer Gesamtvergrößerung von 360 : 1 erwies sich die Auflösung als zu gering, um sichere Mitosen, besonders pathologische Mitosen, von einer Karyorex~~is~~is oder Zelltrümmern abzugrenzen. Für die Auswertung wurde daher Ölimmersion bei NA 1,30 und der Gesamtvergrößerung von 800 : 1 verwendet. In jedem Fall wurden nur eindeutige normale oder pathologische Mitosen gezählt.

Die Dauer der Hormoneinwirkung lag zwischen 6 und 15 Tagen. Oestradiol wurde sieben Frauen in Form von zwei Depotspritzen mit je 10 oder 20 mg in einem Abstand von 4 - 7 Tagen gegeben. Die zweite Gruppe von 5 Frauen erhielt täglich 1/2 Tablette Cyren S (5 mg Diaethyldioxystilben-dipropionat.)

Als Kontrollserie wurde das Karzinomgewebe von 10 Frauen ohne Hormongaben mit derselben Methodik untersucht.

In einigen Fällen war es auch möglich, neben dem Carcinom noch sicher gutartiges Gewebe auszuwerten. Dadurch konnte zur Frage, ob das Tumorgewebe gleich oder anders als sein Muttergewebe auf Oestrogene reagiert, Stellung genommen werden.

b) Oestradiolvaleriant (Progynon-Depot)

Zunächst werden 7 Fälle geschildert, bei denen die Einwirkung von Oestradiolvalerianat auf das Adenokarzinom des Corpus uteri studiert wurde.

1. Frau A., 58 Jahre: Menarche mit 16 Jahren, früher regelmässige Menstruationen, 28 ± 3 Tage; eine normale Geburt, seit drei Jahren Menopause. Die wegen einer Sickerblutung durchgeführte Abrasio ergab folgenden histologischen Befund: das Gewebe besteht fast ausschliesslich aus einem Drüsenkarzinom. Die Stromastreifen zwischen den unregelmässig gereihten Epithelsträngen sind sehr schmal. Überall findet sich das ä-das Stielung der Drüsen mit soliden Anteilen. Drüsenlumina sind nur angedeutet vorhanden, die Drüsenzellen sehr intensiv angefarbt.

Am 13.11.1959 Beginn der Hormonbehandlung mit 20 mg Oestradiolvalerianat i.m. und Wiederholung am 19.11.1959 durch weitere 20 mg. 5 Tage später, also im 2. Maximum der Depotwirkung, wurde die Frau operiert. Eine halbe

Stunde nach der Operation konnte das Präparat fixiert werden. Eine Ausschabung vor der Operation wurde in diesem Fall noch nicht durchgeführt. Histologisch zeigte sich folgendes Bild: das Gewebe ist deutlich aufgelockert, am Scroma findet sich sonst keine Veränderung. Die Drüsenlumina sind stark erweitert, die Kerne der Drüsenzellen hypochrom.

Bei der Auszählung von je 4000 Karzinomzellen wurden vor der Hormongabe in 2000 Zellen 11 Mitosen gefunden, im Zweitpräparat noch 7. Im Operationspräparat konnten weiterhin 2000 Zellen von einem gutartigen proliferierenden Endometrium ausgezählt werden. Darunter waren neun Zellen mit Mitosen.

2. Frau D., 66 Jahre: Menarche mit 13 Jahren; früher regelmässige Menstruationen, 28 ± 3 Tage; keine Geburt; ein Abortus; seit 16 Jahren in der Menopause. Die wegen Blutungen am 10.11.1959 durchgeführte Ausschabung ergab folgenden Befund: nekrotisch zerfallendes Adenokarzinom, eine drüsige Struktur ist angedeutet vorhanden. Fast überall liegen die Gewebsstränge in dos-à-dos Stellung ohne Lumina freizulassen. Dazwischen sieht man selten ganz schmale Stromastreifen. Die Anfärbung der Drüsenzellen zeigt keine Besonderheit.

Die Hormongaben begannen am 11.11.1959 mit 10 mg Oestradiolvalerianat. Die gleiche Hormonmenge wurde am 17.11.

1959 noch einmal injiziert. Drei Tage später wurde die Frau erneut abradiert und eine Totalexstirpation vorgenommen. Histologisch war eine deutliche Auflockerung des Gewebes festzustellen, besonders im Operationspräparat. Bei der zweiten Abrasio erschienen die Kerne der Karzinomzellen gegenüber dem Ausgangspräparat stark aufgehellt. Dieser Effekt war im Operationspräparat weniger deutlich.

Bei der Auszählung von je 2000 Zellen fanden sich im 1. Präparat 22, im 2. 12 und im Operationspräparat 13 Mitosen.

3. Frau M., 54 Jahre: Menarche mit 16 Jahren; früher normale Menstruationen, 28 ± 2 Tage; keine Geburt; ein Abortus; seit 10 Jahren in der Menopause; wegen starkeren Blutungen Curretage. Sie ergab histologisch folgendes Bild: solides Adenokarzinom mit starker Stromainfiltration.

Am 6.11.1959 Beginn der Hormonbehandlung mit 20 mg Oestradiolvalerianat i.m., Wiederholung am 13.11.1959 mit 10 mg. Die Zweitausschabung und Operation fanden drei Tage später statt. Histologischer Befund: deutliche Aufhellung der Zellkerne im Operationspräparat; in beiden Schnitten geringfügige Auflockerung des Stromas.

Die Zahl der Zellteilungsfiguren fiel von 27 im Ausgangspräparat auf 19 bei der Zweitaorasio bzw. 18 im Operationspräparat ab. Eine Stelle in diesem Präparat bot eine normale, proliferierende Schleimhaut. Die Zählung von 2000 Drüsenzellen ergab 5 Mitosen.

4. Frau H., 52 Jahre: Menarche mit 17 Jahren; 24tagiger Zyklus $\pm$ 2 Tage; eine normale Geburt; kein Abortus; seit drei Jahren in der Menopause; wegen Blutungen Ausschabung am 19.2. 1960. Histologischer Befund: unregelmässig gereihete Drüsenepithelien mit soliden Partien; nur wenig Lumina. Das Stroma liegt streifenförmig zwischen den Drüsenzellsträngen.

Als Hormonbehandlung wurden am 19.2.1960 und am 23.2.1960 je 10 mg Oestradiolvalerianat injiziert. Die Kontrollkurettage und das Operationspräparat am 26.2.1960 brachten histologisch keinen Unterschied gegenüber dem Ausgangspräparat.

Dagegen fielen die Mitosen deutlich von 19 auf 10 in 2000 Zellen ab. Im Operationspräparat waren nur Spuren eines Carcinoms nachzuweisen, die für eine Mitosenzählung nicht verwertet werden konnten.

Neben dem Carcinom gab es bei der Kontrollabrasio noch Stellen mit leicht hyperplastischen, proliferierenden Drüsen. Bei der Auszählung konnten 4 Mitosen nachgewiesen werden.

5. Frau L., 52 Jahre: bisher regelmässige Menses; jetzt Metrorrhagie, daher Curettage. Histologischer Befund: papillär wucherndes Adenokarzinom mit soliden Anteilen. Sehr schmale Stromastreifen laufen jeweils im Zentrum einer Papille. Das Stroma ist solid, die Drüsenzellkerne in ihrem Plasmagehalt unauffällig.

Am 26.2. 1960 und am 1.3. 1960 wurde jeweils ein Depot von

10 mg Oestradiolvalerianat gegeben und am 2.3. 1960 die Patientin operiert. Der Tumor war im Operationspräparat nicht mehr nachzuweisen, jedoch hatte die Kontrollausschabung vor der Operation reichlich Karzinomgewebe erbracht. Histologischer Befund: Außer einer leichten Aufhellung der Zellkerne ist histologisch keine Veränderung nachweisbar.

Die Zellteilungszahl in 2000 Zellen fiel durchschnittlich von 23,5 auf 13,5 ab.

6. Frau K., 72 Jahre: seit 22 Jahren in der Menopause; drei Geburten; ein Abortus; wegen einer Dauerblutung Probeausschabung. Histologischer Befund: Sehr unregelmäßig gereichte Adenokarzinomstränge mit unregelmäßigen Lumina; zum Teil intraglanduläre papillenartige Neubildungen. Das Stroma ist kaum ausdifferenziert.

Die Patientin erhielt am 9.12.1959 und am 14.12.1959 je 10 mg Oestradiolvalerianat. Am 17.12. wurde nach der Kontrollausschabung Radium intrauterin eingelegt. Histologischer Befund: Es sind nur geringfügige Veränderungen gegenüber dem ersten Präparat zu erkennen. Das Gewebe ist allgemein leicht aufgelockert.

Die Zahl der Mitosen in 2000 Zellen wurde deutlich geringer. Sie fiel von 26 auf 18.

7. Frau M., 49 Jahre: Menarche mit 14 Jahren; 4 Geburten; kein Abortus; bisher normale Menstruationen, die seit kurzem zu stark sind und zu lange dauern. Die Ausschabung

ergab folgenden Befund: Reichlich Gewebe eines Adenokarzinoms; zum Teil starke Ausdifferenzierung eines drüsigen Karzinoms. Vier- und fünfreihe Epithelstränge liegen ohne Stroma dicht aneinander. Die Lumina sind glatt berandet. Eine andere Stelle zeigt das Bild eines undifferenzierten Karzinoms. Unscharf begrenzte Zellhaufen werden ungeordnet von Stromazügen durchsetzt. Es überwiegt jedoch der stärker ausdifferenzierte Anteil des Karzinoms.

Hier wurden 28 Mitosen auf 2000 Drüsenzellen gezählt. Nach einer einmaligen Gabe von 40 mg Oestradiolvalerianat am 25.4.1960 sank diese Zahl auf 23 Zellteilungen im Präparat der Kontrollkürettage und im Operationspräparat. Diese fand 8 Tage später, am 3.5.1960 statt. Im Operationspräparat erschienen die Drüsenzellenkerne hypochrom, sonst waren histologisch keine Veränderungen feststellbar.

Die anamnestischen Daten der sieben Frauen wurden in Tabelle XIII (Seite 65) zusammengefaßt. Tabelle XIV (Seite 66) gibt einen Überblick über die injizierten Hormonmengen und ihre Wirkung auf die Mitosenzahl im Adenokarzinom des Corpus uteri.

Es ergab sich eine mittlere Senkung der Mitosenzahl um 35,9 %. Dabei war der Hundertsatz im Fall 7 (17,9%) auffallend gering. Der Grund dafür kann in der nur einmaligen grösseren Hormongabe liegen. Sonst wurde immer eine zweite Hormongabe im Wirkungsmaximum der ersten gegeben. Im Maximum der zweiten Hormongabe erfolgte die zweite Ausschabung.

Tabelle XIII

7 Frauen mit einem Adenokarzinom des Corpus uteri, denen Oestradiolvalerianat injiziert wurde.
Anamnestiche- und Injektionsdaten.

N a m e	Nummern der Prä- parate	Alter	Men- stru- ation	Menses	Geburten Aborte	Menop. Jahre	Oestradiolvalerianat		Behandlung am	durch
							Injektion	Menge		
A. Elfriede Nr. 1	2370/59 4477/59	58	16	28/ 4-5	1 G. 0 Ab.	3	13. 11. 59 19. 11. 59	20 mg 20 mg	24. 11. 59	Op.
D. Cäcilia Nr. 2	2341/59 2458/59	66	13	28/ 4-5	0 G. 1 Ab.	16	11. 11. 59 17. 11. 59	10 mg 10 mg	20. 11. 59	Op.
M. Sofie Nr. 3	2333/59 2415/59	54	16	28/ 3-4	0 G. 1 Ab.	10	6. 11. 59 13. 11. 59	20 mg 10 mg	16. 11. 59	Op.
H. Margarete Nr. 4	359/60 429/60	52	17	24/ 2-3	1 G. 0 Ab.	3	19. 2. 60 23. 2. 60	10 mg 10 mg	26. 2. 60	Op.
L. Viktoria Nr. 5	427/60 483/60	52	?	23/ 3-4	2 G. 0 Ab.	0	26. 2. 60 1. 3. 60	10 mg 10 mg	3. 2. 60	Op.
K. Rosina Nr. 6	2565/59 2682/59	72	?	28/ 4-5	3 G. 1 Ab.	22	9. 12. 59 14. 12. 59	10 mg 10 mg	17. 12. 60	Ra.
M. Anna Nr. 7	860/60 943/60	49	14	28	4 G. 0 Ab.	0	25. 4. 60	40 mg	3. 5. 60	Op.

Tabelle XIV

Ergebnisse der Mitosenzählung bei 7 Frauen mit einem Adenokarzinom des Corpus uteri vor und nach der Zufuhr von Oestradiolvalerianat. (Je 2000 Karzinomzellen)

Fall	Hormon- injektion am	Einwir- kungs- dauer	M i t o s e n z a h l						Ä n d e r u n g der Mitosenzahl Präp. 1-2 Präp. 2-3	
			Präp. 1 Ausgangs- präparat		Präp. 2 Zweitabra- sionspräp.		Präp. 3 Operations- präparat			
			Karzi- nom	Endo- metr.	Karzi- nom	Endo- metr.	Karzi- nom	Endo- metr.		
1	1. u. 6. Tag	11 Tage	11				7	9	- 4	
2	1. u. 6. Tag	9 Tage	22		12		13		-10	+ 1
3	1. u. 7. Tag	10 Tage	27		19		18	5	- 8	- 1
4	1. u. 4. Tag	7 Tage	19		10	4			- 9	
5	1. u. 4. Tag	6 Tage	23,5		13,5				-10	
6	1. u. 5. Tag	8 Tage	26		18				- 8	
7	1. Tag	8 Tage	28		23		23		- 5	0

Durchschnittliche Abnahme der Mitosenzahl 35,9 %

Da in allen diesen Fällen durch die direkte Einwirkung von Oestradiolvalerianat eine Senkung der Zellteilungszahl erreicht wurde, muß als sicher angenommen werden, daß schon mittlere Dosen dieses Oestrogenesters in der Lage sind, ein bereits bestehendes Adenokarzinom des Corpus uteri in seinem Wachstum zu bremsen.

Die schon früher von K a i s e r mit der Mitosenzählung überprüfte proliferierende Wirkung der Oestrogene auf normales Endometrium ließ sich bei den Corpuscarcinomen ebenfalls nachweisen. In Fall 1, 3 und 4 waren die Frauen 3, 10 und 3 Jahre in der Menopause. Mitosen sind in solchen Schleimhäuten nicht mehr zu erwarten. Diese Erfahrung berechtigt zu dem Schluß, daß die Mitosenzahlen in dem normalen Endometrium durch die Oestradiolzufuhr von 0 auf 9 bzw. 5 und 4 angestiegen sind.

Daraus muß man folgern, daß das Adenokarzinom des Corpus uteri ganz anders auf Oestradiol reagiert als sein Muttergewebe. Denn Oestradiolvalerianat bewirkte beim bestehenden Adenokarzinom des Corpus uteri eine Verminderung der Mitosenzahl, während normales Endometrium zur Proliferation und Zellteilung angeregt wurde.

Schließlich wurde auch eine Auflockerung des Tumorgewebes in diesen Untersuchungen gefunden. Die Auflockerung des Stromas hatte in den untersuchten Fällen nur einen geringen Anteil. Dagegen war sehr deutlich, daß die einzelnen papillären Anteile des Adenokarzinoms auseinanderweichen. Eine deutliche blasige Aufhellung der Zellkerne wurde in

den Operationspräparaten Fall 1, 3, 7 und sonst nur bei dem Zweitabrasionspräparat des 2. Falles in der gleichen Stärke beobachtet. Dieses Phänomen beschrieb K a i s e r nach Gaben von Gestagenen und Androgenen. Er hält es für eine Chromatinverarmung der Zellkerne.

Da in allen 7 Fällen die Mitosenzahlen deutlich zurückgingen, ist nach v a n d e r W a e r d e n die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,5 %. Die Berechnung der Signifikanz ist nach den üblichen Methoden wegen der natürlicherweise unterschiedlichen Mitosenzahlen der Ausgangspräparate nicht möglich.

C) Diaethyldioxystilben-dipropionat (Cyren S)

In einer zweiten Gruppe von fünf Patientinnen wurde ein orales Stilben angewandt. Die Frauen erhielten täglich eine halbe Tablette Cyren S (5 mg Diaethyldioxystilben-dipropionat).

1. Frau R., 65 Jahre: Menarche mit 16 Jahren; Periode regelmäßig, 28 ± 2 Tage; keine Geburt; kein Abortus; seit 15 Jahren Menopause. Wegen Blutung in der Menopause wurde eine Curettage ausgeführt mit folgendem histologischen Befund: typisches papilläres Adenokarzinom. Das Drüsenepithel ist drei- und vierreihig, die Lumina sind überall scharf umrandet. Im Zentrum jeder Papille liegt ein Stromastreifen, der überall reichlich Schaumzellen aufweist. Schon bei der Übersicht fallen viele Mitosen auf.

Am 24. 3. 1960 begann die Stilbenbehandlung mit täglich bis zum 5. 4. 1960, also insgesamt 13 Tage, 5 mg Stilben. Eine erneute Ausschabung am 7. 4. 1960 zeigte histologisch den gleichen Befund. Das Stroma war etwas vermehrt aber nirgends aufgelockert.

Es wurden unter 2000 Drüsenzellen 10 Mitosen ausgezählt gegenüber 33 im Ausgangspräparat. Im Operationspräparat fanden sich 8 Mitosen.

2. Frau M., 57 Jahre: Menarche mit 16 Jahren; Menses normal, 28 ± 3 Tage; 1 Geburt; kein Abortus; seit 5 Jahren Menopause. Eine wegen Blutungen ausgeführte Probeabasio er-

gab folgenden histologischen Befund: papillär wachsendes drüsiges Karzinom mit soliden Anteilen. Deutliche Lumina, die nur teilweise scharf abgegrenzt sind. Stroma streifenförmig und zum Teil stark infiltrativ durchwuchert. Sonst keine Besonderheiten.

Die Behandlung erstreckte sich bei täglich einer halben Tablette Cyren S über 10 Tage in der Zeit vom 31. 3. 1960 bis zum 9. 4. 1960. Am 11. 4. 1960 wurde die Zweitausschabung vorgenommen; es ergab sich der gleiche histologische Befund.

Die Zahl der Zellteilungsfiguren fiel von 34 im Ausgangspräparat auf 23. Da im Operationspräparat im Gegensatz zum Ausgangspräparat nur infiltrierend wachsende solide Karzinomstränge gefunden wurden, war ein Vergleich der Mitosenzahl hier nicht möglich.

3. Frau I., 58 Jahre: Menarche mit 14 Jahren; früher normale Menstruationen; eine Geburt; kein Abortus; seit 11 Jahren Menopause. Die wegen erneut auftretender Blutungen ausgeführte Abrasio ergab reichlich Gewebe mit folgenden histologischen Befund: Vorwiegend solid gewachsenes Adenokarzinom mit einer noch angedeuteten Läppchenstruktur, aber ohne Lumina. Durch das infiltrierende Wachstum wird das Stroma an vielen Stellen weitgehend verdrängt. Die Zellkerne sind hyperchrom.

Über 10 Tage, vom 1. 4 . 1960 bis 10. 4. 1960 wurde täglich eine halbe Tablette Cyren S peroral gegeben. Die vor der Radiumeinlage am 11. 4. 1960 erfolgte Kontrollabrasio zeigte an einer Stelle histologisch das gleiche Bild.

Während vor der Behandlung in 2000 Drüsenzellen 17 Mitosen gezählt worden waren, waren es jetzt nur 8.

Der größte Teil des zweiten Schnittes bestand aus einem hochdifferenzierten Karzinom, welches zum Vergleich nicht zu verwenden war.

4. Frau O., 63 Jahre: Menarche mit 10 Jahren; früher regelmäßiger Zyklus, 28 ± 2 Tage; keine Geburt; kein Abortus; seit 11 Jahren Menopause; wegen einer Sickerblutung Curettage. Histologischer Befund: Papillär und infiltrativ wachsendes Adenokarzinom. Die Epithelstränge sind unscharf abgegrenzt, die Lumina zum Teil durch intrazystische papillenartige Bildungen verlegt. Infolge dieses destruktiven Wachstums erscheint das Stroma netzartig zerrissen.

Die Hormonzufuhr begann am 3.5.1960 mit täglich einer halben Tablette Cyren S und wurde 8 Tage bis zum 10. 5. 1960 fortgesetzt. Am darauffolgenden Tag wurde die Frau operiert. Das Zweitabrasions- und Operationspräparat zeigten histologisch völlige Übereinstimmung mit dem Ausgangspräparat.

Die Mitosenzahl in 2000 Zellen fiel von 19 auf 12 bzw. 10 im Operationspräparat. Im Operationspräparat fand sich

außerdem eine Stelle mit typischer proliferierender Schleimhaut. Die Auszählung ergab 10 Mitosen auf 2000 normale Drüsenzellen.

5. Frau E., 49 Jahre: Menarche mit 12 Jahren; regelmäßige Menstruationen, 28 ± 3 Tage; eine Geburt; kein Abortus; bis vor kurzem noch normale Menses, jetzt Dauerblutungen; deshalb Abrasio. Histologischer Befund: Adenokarzinom mit meist vier- und fünfreihigen Drüsen; einzelne solide Anteile. Die Lumina sind glatt gegen das Gewebe abgegrenzt. Neben dem Karzinom können an einer Stelle Drüsen in Sekretionsphase geschnitten werden. Bei der Durchsicht aller korkenzieherartig geschlängelten Drüsen ist keine Mitose zu finden.

Am 15.7. 1960 Beginn der Hormonzufuhr mit täglich einer halben Tablette Cyren S über 10 Tage. Einen Tag danach, am 24. 3. 1960 wurde die Patientin erneut abradiert und operiert. Histologischer Befund: Im Abrasionspräparat findet sich nur wenig Gewebe eines solid gewachsenen Adenokarzinoms; daneben reichlich Drüsenanschnitte einer jungen proliferierenden Schleimhaut. Im Operationspräparat deutliche Zellübereinstimmung mit dem Karzinomgewebe des Ausgangspräparates. Auch finden sich mehrere Stellen eines normalen, proliferierenden Epithels.

Im Ausgangspräparat wurden als mittlere Mitosenzahl in 2000 Karzinomzellen durchschnittlich 18,5 Mitosen gezählt. Nach der Stilbeneinwirkung fiel diese Zahl auf durchschnitt-

lich 8,5 im zweiten Abrasionspräparat bzw. 8 im Operationspräparat. Anders reagierte das normale Endometrium auf den Proliferationsreiz der Stilbene. Während im Ausgangspräparat in 6000 normalen Endometriumzellen keine Mitose gefunden wurde, stieg die mittlere Mitosenzahl in 2000 normalen Endometriumzellen im zweiten Abrasionspräparat auf 6 bzw. 4,5 Mitosen im Operationspräparat an.

Die anamnestischen Daten wurden in Tabelle XV (Seite 74) zusammengefaßt, die Tabelle XVI (Seite 75) gibt einen Überblick über die verabreichten Hormonmengen und ihre Wirkung auf die Mitosenzahl im Adenokarzinom des Corpus uteri. Es ergab sich in der Stilbenreihe ein mittlerer Prozentsatz der Mitosensenkung von 49,1 %. Es fiel auf, daß mit der längsten Hormonzufuhr die weitaus stärkste Depression erreicht wurde. Es wäre möglich, daß in den anderen Fällen das Wirkungsoptimum zur Zeit der Zweitabrasio noch nicht erreicht war. Da in jedem Fall die Zahl der Mitosen stark abgenommen hat, kann mit Sicherheit angenommen werden, daß Diaethyldioxystilben-dipropionat bei einem bereits bestehenden Adenokarzinom des Corpus uteri hemmend auf die Zellteilung einwirkt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist nach v a n d e r W a e r d e n kleiner als 0,5%. Eine Signifikanzberechnung ist aus den genannten Gründen (S. 68.) nicht möglich.

Tabelle XV

5 Frauen mit einem Adenokarzinom des Corpus uteri, denen Cyren S gegeben wurde. Anamnestiche Daten und Behandlungsdauer.

N a m e	Nummern der Prä- parate	Alter	Menar- che	Menses	Geburten Aborte	Menop. Jahre	C y r e n		Behandlung am durch
							Dauer	Menge	
R. Viktoria Nr. 1	648/60 761/60	65	16	28/3-4	0 G. 0 Ab.	15	bis 24. 3. 60 5. 4. 60	65 mg	7. 4. 60 Op.
M. Dora Nr. 2	680/60 789/60	57	16	28/5-6	1 G. 0 Ab.	5	bis 31. 3. 60 9. 4. 60	50 mg	11. 4. 60 Op.
L. Anna Nr. 3	704/60 ohne Nr.	58	14	28	1 G. 0 Ab.	11	bis 1. 4. 60 10. 5. 60	50 mg	11. 4. 60 Ra.
O. Gerda Nr. 4	931/60 1002/60	63	10	28/4	0 G. 0 Ab.	11	bis 3. 5. 60 10. 5. 60	40 mg	11. 5. 60 Op.
E. Maria Nr. 5	1461/60 1597/60	49	12	28/5-6	1 G. 0 Ab.	0	bis 15. 7. 60 24. 7. 60	50 mg	25. 7. 60 Op.

Tabelle XVI

Ergebnisse der Mitosenzählung bei 5 Frauen mit einem Adenokarzinom des Corpus uteri vor und nach der Zufuhr von Cyren S. (Je 2000 Karzinomzellen)

Fall Nr.	Zahl der Hormon- gaben	Einwir- kungs- dauer	M i t o s e n z a h l						Ä n d e r u n g der Mitosenzahl Präp. 1-2 Präp. 2-3	
			Präp. 1		Präp. 2		Präp. 3			
			Ausgangs- präparat		Zweitabtra- sionspräp.		Operations- präparat			
			Karzi- nom	Endo- metr.	Karzi- nom	Endo- metr.	Karzi- nom	Endo- metr.		
1	13	15 Tage	33		10		8		-23	- 2
2	10	12 Tage	34		23				-11	
3	10	11 Tage	17		8				- 9	
4	8	9 Tage	19		12		10	10	- 7	- 2
5	10	11 Tage	18,5	0	8,5	6	8	4,5	-10 + 6	- 0,5 - 1,5

Durchschnittliche Abnahme der Mitosenzahl 49,1 %

Die Wirkung des Stilbens auf normales Endometrium wurde im 4. und 5. Fall studiert. In Fall 4 fanden sich im Operationspräparat proliferierende Drüsen mit 10 Mitosen auf 2000 Drüsenzellen. Da die Frau seit 10 Jahren in der Menopause war, kann ein Anstieg von 0 auf 10 angenommen werden (Seite 67). Beweisender ist aber der 5. Fall.

Die 49 jährige Frau hatte noch vor der Aufnahme einen Zyklus. Im Ausgangspräparat wurde eine sezernierende Drüse gefunden. In Übereinstimmung mit K a i s e r, wonach in der Sekretionsphase die Mitosen in den Drüsen vollständig verschwinden, konnte keine Mitose nachgewiesen werden. Nach der Stilbenzufuhr bildeten sich reichlich proliferierende Drüsen. In 6000 Zellen konnten 18 Mitosen gezählt werden. Es ergab sich somit ein Anstieg von 0 auf 6 Teilungen in 2000 Zellen. Gleichzeitig fielen im Adenokarzinom die Mitosen um 54,0 %.

Daraus kann man den Schluß ziehen, daß das Adenokarzinom des Corpus uteri anders als sein Muttergewebe auf Diaethyldioxystilben-dipropionat reagiert.

Die histologischen Bilder waren vor und nach den Hormongaben fast gleich. Nur eine sehr geringfügige Auflockerung der papillären Teile war in Fall 1 und 5 festzustellen.

Die Anfärbung und Form der Zellkerne änderte sich nach der Stilbengabe nicht.

d) Kontrollfälle ohne Hormonbehandlung

In einer dritten Gruppe wurden als Kontrollfälle bei zehn Frauen keine Hormone in der Zeit zwischen den Ausschabungen gegeben. Die anamnestischen Daten wiesen keine Besonderheit gegenüber der ersten und zweiten Gruppe auf und werden daher lediglich in Tabelle XVII (Seite 78) zusammengefaßt.

In Fall 2, 4, 5, 6, 7 und 10 handelte es sich um stark ausdifferenzierte Adenokarzinome mit folgendem histologischen Befund: Die Drüsenzellen sind drei- und fünfreihig und zeigen oft dos-á-dos Stellung. Das Stroma liegt in Streifen zwischen den Drüsenzellen. Es ist nicht infiltriert. Die Zellkerne sind zum Teil etwas aufgeheilt, jedoch normochrom. Die Ausgangspräparate enthalten mehr nekrotische Partien als die Endpräparate. Das gilt auch für die Fälle 1, 3, 8 und 9. Auch hier handelte es sich um typische Adenokarzinome jedoch mit mehr soliden Anteilen. Außer dem genannten Unterschied zwischen Ausgangs- und Endpräparat war histologisch nur im Operationspräparat des 5. Falles deutlich eine Veränderung zu erkennen. Überall waren die Zellkerne hypochrom. Diese deutliche Aufhellung der Zellkerne wurde auch dreimal nach Oestradiolvalerianatgaben beobachtet.

Die Mitosenzahlen lagen in acht Fällen im Zweitpräparat etwas höher. Im ersten Fall wurden je 4000 Zellen gezählt. Umgerechnet auf 2000 Zellen stieg die Zellteilungsanzahl

Tabelle XVII

Anamnestiche Daten von 5 Frauen mit einem Adenokarzinom des Corpus uteri, denen keine Hormone gegeben wurden.

Name	Nummern	Alter	Menar- che	Menses	Geburten Aborte	Menop. Jahre	B e h a n d l u n g		Weiterbe- handlung
							1. Aus- schabung	2. Aus- schabung	
L. Ella Nr. 1	1615/60 1710/60	59	17	28/ 4-5	0 G. 1 Ab.	6	29. 7. 60	10. 8. 60	Ra.
B. Maria Nr. 2	1625/60 1676/60	55	15	28/ 4-5	1 G. 0 Ab.	6	1. 8. 60	9. 8. 60	Op.
Ph. Elsa Nr. 3	1693/60 1828/60	58	17	21/ 7	0 G. 0 Ab.	15	9. 8. 60	24. 8. 60	Op.
H. Anna Nr. 4	1937/60 2070/60	66	?	28	3 G. 1 Ab.	10	8. 9. 60	23. 9. 60	Op.
E. Anna Nr. 5	2130/60 2232/60	50	15	28	2 G. 0 Ab.	0	30. 9. 60	14. 10. 60	Op.
F. Gertr. Nr. 6	2653/60 2759/60	56	13	28/ 3	0 G. 0 Ab.	2	1. 12. 60	13. 12. 60	Ra.
Z. Susan Nr. 7	1598/61 1642/61	68	15	28/ 4-5	1 G. 0 Ab.	18	3. 7. 61	10. 7. 61	Ra.
W. Katha. Nr. 8	1961/61 2088/61	72	?	?	2 G. 0 Ab.	38	14. 8. 61	29. 8. 61	Op.
M. Erna Nr. 9	2044/61 2109/61	56	15	28/ 3	1 G. 0 Ab.	7	22. 8. 61	30. 8. 61	Ra.
B. Franz. Nr. 10	2185/61 2335/61	55	16	28/ 8	4 G. 0 Ab.	2	8. 9. 61	27. 9. 61	Ra.

von durchschnittlich 10,5 im Ausgangspräparat auf durchschnittlich 13,5 im Zweitpräparat. Im 2. Fall fanden sich im ersten Schnitt unter 2000 Zellen 15 Mitosen. Im Präparat der Kontrollabrasio und Operation wurden je 4000 Drüsenzellen ausgezählt. Es kamen auf 2000 Zellen durchschnittlich 19,5 bzw. 24,5 Mitosen. Auch im 3. und 4. Kontrollfall konnten in jedem der 3 Präparate 4000 Zellen ausgewertet werden. In Fall 3 waren die Zahlen mit durchschnittlich 18,5, 19 und 20 fast gleichbleibend, ebenso im 4. Fall mit 17, 18 und 19 Zellteilungen. Im 5. Kontrollfall stieg die Mitosenzahl auf 17 im zweiten Abrasionspräparat gegenüber 14 im Ausgangspräparat. Im Operationspräparat fanden sich 15 Zellteilungsfiguren. Lediglich im 6. Kontrollfall nahm die Zellteilungszahl im ersten Abrasionspräparat um 4 Mitosen von 13 auf 9 ab. Allerdings war die Mitosenzahl des Operationspräparates mit 14 im Vergleich zum Ausgangspräparat nahezu gleichbleibend. Im 7. Kontrollfall waren die Zahlen mit 10, 12 und 12 Mitosen nur leicht gestiegen und im 8. Fall mit 4, 3 und 5 Mitosen nahezu gleichbleibend. Beim 9. Fall ließ sich kein Operationspräparat auswerten. Die Mitosenzahl stieg von 4 im Ausgangspräparat auf 5 im Abrasionspräparat ebenso geringfügig an, wie im 10. Kontrollfall, dessen Zellteilungszahlen auf je 2000 Zellen mit 12, 13 und 14 ermittelt wurden.

In Tabelle XVIII (Seite 80) sind die Mitosenzahlen der Kontrollfälle zusammengestellt.

Tabelle XVIII

Ergebnisse der Mitosenzählung bei 10 Frauen mit einem Adenokarzinom des Corpus uteri (Kontrollfälle ohne Hormoneinwirkung) - je 2000 Karzinomzellen.

Fall Nr.	I n t e r v a l l 1. und 2. Abrasio	M i t o s e n z a h l			Ä n d e r u n g der Mitosenzahl Präp. 1-2 Präp. 2-3
		Präp. 1 1. Abrasions- präparat	Präp. 2 2. Abrasions- präparat	Präp. 3 Operations- präparat	
1	13 Tage	10,5	13,5		+ 3
2	9 Tage	15	19,5	24,5	+ 4,5
3	16 Tage	18,5	19	20	+ 0,5
4	16 Tage	17	18	19	+ 1
5	15 Tage	14	17	15	+ 3
6	13 Tage	13	9	14	- 4
7	8 Tage	10	12	12	+ 2
8	16 Tage	4	3	5	- 1
9	9 Tage	4	5		+ 1
10	20 Tage	12	13	14	+ 1

Durchschnittliche Zunahme der Mitosenzahl 9 %

Aus der Mitosenzahlung der zehn Kontrollfälle kann geschlossen werden, daß die Zellteilungsrate ohne Hormongabe nicht abnimmt. Der leichte Anstieg der Mitosenzahl in acht Fällen ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß bei der ersten Abrasio oberflächlichere Schichten des Karzinoms gewonnen wurden als bei der zweiten Kontrollausschabung. Die Durchblutung der tieferen Schichten ist besser als die der oberflächlichen. Eine beginnende Nekrose, die histologisch noch kaum wahrzunehmen ist, zeigt aber eine reduzierte Zellteilungszahl.

Abschließend werden die drei untersuchten Gruppen miteinander verglichen. Die Prozentangabe der Mitosensenkung läßt am ehesten einen Vergleich zu, da die Mitosenzahlen der Ausgangspräparate stark variieren.

Nach Oestradiolvalerianat ist die durchschnittliche Senkung der Mitosenzahl mit 55,9 % um 13,2% geringer als nach Cyren S (49,1%). Daraus kann aber noch nicht geschlossen werden, dass Cyren S einen stärker mitosenhemmenden Effekt hat. Dafür ändern Einzelfälle, z.B. in Tabelle XIV Fall 7 und in Tabelle XVI Fall 1, die stark vom Durchschnitt abweichen, bei 7 bzw. 5 Fällen insgesamt zu stark den jeweiligen Durchschnittswert.

Mit diesen Vorbehalten werden in Abbildung 5 noch einmal nebeneinander die durchschnittlichen prozentualen Änderungen der Mitosenzahl dargestellt, 1. nach Oestradiolvalerianat, 2. nach Diaethyldioxystilben-dipropionat und 3. in der

Kontrollserie. (Abb. V Seite 83)

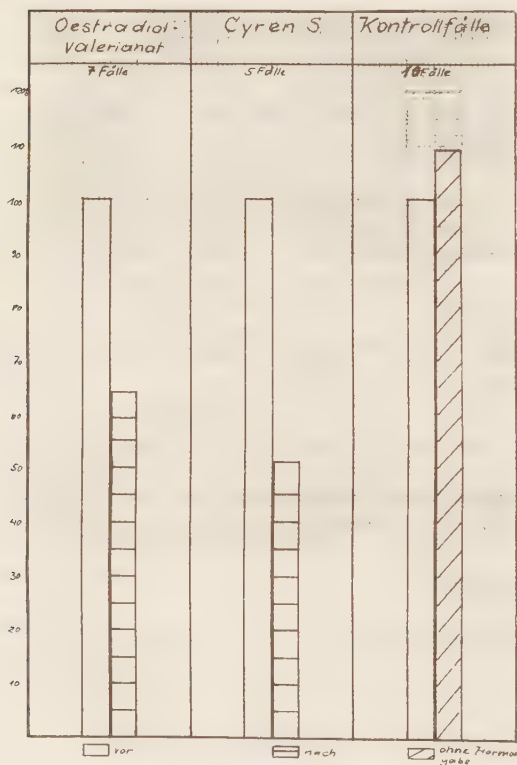
Histologisch fällt bei einem Vergleich auf, daß das Gewebe durch das Stilben in keinem Fall aufgelockert worden ist. Dagegen war nach Oestradiolvalerianat durchweg eine leichte oder stärkere Auflockerung der papillären Bildungen zu sehen. wie in den Arbeiten von K a i s e r wurden auch die Zellkerne vor und nach den Hormonbehandlungen verglichen. Die von ihm beschriebene Aufhellung nach verschiedenen Gestagenen und Androgenen ließ sich nur einmal in einem 2. Abrasionspräparat feststellen. Hier war mit Oestradiolvalerianat behandelt worden (Tabelle XIV, Fall 2) Sonst fand sich diese Veränderung lediglich in vier Operationspräparaten. Davon waren drei (Tabelle XIV, Fall 1, 3, 7) ebenfalls Oestradiolvalerianat-Fälle. Im 4. Fall war kein Hormon gegeben worden (Tabelle XVIII, Fall 5). Nach der Applikation von Stilben sah man in keinem der untersuchten Fälle diese hypochromen Zellkerne.

Da es sich überwiegend um Operationspräparate handelte, und da einmal kein Hormon gegeben wurde, liegt die Ursache dieser Veränderung an den Zellkernen nicht mit Sicherheit an den Hormongaben.

Beide Hormone führten in gleicher Weise bei normalen Drüsenzellen zu einer Proliferation. Dreimal nach Oestradiolvalerianat und zweimal nach Stilbengaben wurde ein proliferierendes Endometrium ausgewertet. Nach Oestra-

Abbildung 5

Durchschnittliche prozentuale Änderung der Mitosenzahl im Adenokarzinom des Corpus uteri nach Oestradiolvalerianat (Progynon-Depot), Diaethyldioxystilben-dipropionat (Cyren S) und in einer Kontrollserie ohne Hormongaben. Die durchschnittliche Mitosenzahl der Ausgangspräparate wurde in jeder der drei Gruppen gleich 100 % gesetzt.



diolvalerianat konnten je 9 und 5 bzw. 4 Mitosen und nach Stilbengaben durchschnittlich 10 bzw. 4,5 Mitosen in 2000 Zellen gezählt werden. Die beiden östrogenen Hormone bewirkten also eine Steigerung der Zellteilungsrate im gesunden Gewebe und einen Abfall der Mitosenzahl im Adenokarzinom des Corpus uteri.

Zur Beantwortung der wichtigen Frage, ob sich durch eine Spätfixierung von 1 - 3 Std., wie dies bei den Operationspräparaten der Fall war, die Mitosenzahl wesentlich ändert, wurden in 15 Fällen die Operationspräparate mit dem sofort fixierten Material der Zweitausschabung verglichen (Tabelle XIV, XVI, XVIII). Nur in zwei Kontrollfällen (Tabelle XVIII) nahmen die Mitosen um 5 zu. Sonst schwankten die Werte nur um ± 2 . Die Spätfixierung hatte also keine signifikante Änderung der Mitosenzahl zur Folge.

IV. D I S K U S S I O N :

Es soll nun der Versuch unternommen werden, einige Fragen zum Thema, soweit es die statistischen Zusammenfassungen und die eigenen mikroskopischen Untersuchungen gestatten, zu beantworten.

Eine Frage lautet: Ist das Follikelhormon ein carcinogener Stoff ? Das Wesentliche aller bekannten carcinogenen Stoffe ist, daß sie in hohen Hundertsätzen ein Carcinom hervorrufen. Im Tierversuch konnte nie durch Follikelhormon ein Corpuscarcinom erzeugt werden und auch ein Brustkrebs tritt nach B U T E N A N D T nur bei tumorbelasteten Mäusestämmen auf. Die Frage kann also dahingehend beantwortet werden, daß es keinen Anhaltspunkt für die carcinogene Wirkung der Oestrogene gibt.

Eine weitere besonders wichtige Frage ist die, ob auf dem Boden eines über Jahre bestehenden östrogenbedingten, unspezifischen Proliferationsreizes ein Carcinom entstehen kann. Einige Autoren halten eine dauernde Reizwirkung des Hormons, wie sie infolge einer Follikelpersistenz oft vorhanden ist, unter Umständen für krebsbegünstigend. Es ist bekannt, daß bei unverheirateten Frauen öfter solche Zyklusstörungen auftreten. Auch Kinderlosigkeit bei verheirateten Frauen gibt im allgemeinen einen Hinweis auf hormonale Störungen.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von

C o r s c a d e n und G u s b e r g ⁽¹⁷⁾ von Interesse. In dem hohen Prozentsatz von 24,8 % waren die Frauen mit Corpuscarcinomen nicht verheiratet und 38,6 % waren Nullipare. Klimakterische Blutungsanomalien wurden in 39 % angegeben.

Demgegenüber fanden verschiedene Autoren nach längerer Dauerproliferation, die durch eine über Jahre bestehende Hyperplasie objektiviert wurde, nur in 1,2 % (Tabelle II) später ein Carcinom.

Autoren, die beim Adenokarzinom im Durchschnitt in 6,2 % (Tabelle I) nachträglich eine frühere Hyperplasie festgestellt haben, können mit diesem Ergebnis über die Höhe der Wahrscheinlichkeit, mit der aus einer Hyperplasie ein Carcinom entsteht, nichts aussagen, da alle Hyperplasien, die nicht entarteten, unberücksichtigt geblieben sind. Wie häufig neben der glandulär-cystischen Hyperplasie ein Adenokarzinom gefunden wird, geht aus Tabelle IV hervor. Neben insgesamt 19 201 Hyperplasien bestanden nur 80 mal (0,42 %) Adenokarzinome. B e h r e n s ⁽⁸⁾ untersuchte 6059 glanduläre Hyperplasien und fand unter 135 atypischen Hyperplasien zusätzlich 8 Adenokarzinome. Er gibt neben einander auch die Altersverteilungskurven beider Erkrankungen an. Das Maximum der Hyperplasien liegt etwa 10 Jahre früher, als das der Adenokarzinome. Da sich die beiden Alterskurven aber überschneiden, kann schon aus diesem Grund eine Hyperplasie neben einem Adenokarzinom vorkommen. Trotzdem ist bemerkenswert, daß

hier ein zehnjähriges Intervall besteht, eine Zeit also, die bis zur Manifestierung eines Tumors durchaus denkbar wäre.

Interessant sind auch die Ausführungen von H u s s l e i n und S c h ü l l e r ⁽⁴⁶⁾, wonach die Carcinome in den Fällen, bei denen eine längere Follikelhormonstimulierung durch Vaginalcytologie nachweisbar ist, klinisch früher in Erscheinung treten, als bei normaler oder fehlender Oestrogenstimulierung. In einer größeren Untersuchung stellten sie fest, daß im Durchschnitt die erste Gruppe mit 53,4 Jahren gegenüber der zweiten mit 59,2 Jahren um 5,8 Jahre jünger ist. Daraus leiteten H u s s l e i n und S c h ü l l e r einen disponierenden Effekt des Follikelhormons ab.

Die Frage, ob das Follikelhormon als Wachstoffsstoff unbedingt eine "Voraussetzung für die Entwicklung" eines Corpuscarcinoms sei, kann aber insofern verneint werden, als alle Autoren auch Fälle beschreiben, bei denen das Carcinom mit Sicherheit ohne Follikelhormonstimulierung gewachsen ist.

In Tabelle XII sind die Autoren zusammengefaßt, die eine Entstehung des Adenokarzinoms nach langen Oestrogengaben beschreiben. Zu eindeutigen Schlüssen ist sie aber leider nicht zu verwenden, da hier lediglich Einzelbeobachtungen vorliegen.

Die Literaturzusammenstellung läßt zusammenfassend die

Möglichkeit offen, daß Frauen mit hormonalen Störungen bezüglich des Corpuscarcinoms stärker gefährdet sind. Es handelt sich vor allem um Fälle mit Follikelpersistenz, also einem Progesteronmangel. Ein Zusammenhang zwischen der östrogenbedingten, unspezifischen Dauerproliferation und der Entwicklung eines Adenokarzinoms des Corpus uteri erscheint also durchaus möglich.

Sicherer erscheint eine Beurteilung der Frage nach der Beeinflussung eines bestehenden Corpuscarcinoms durch Oestrogene mit Hilfe der eigenen Untersuchungen. Hier konnte bei 12 Corpuscarcinom-Patientinnen ein sicherer Abfall der Zellteilungszahl in der autonomen Wachstumsphase nach mittleren Dosen von Oestrogenen nachgewiesen werden. Dieser Abfall schwankte zwar zwischen 17,9 % und 69,7 % für den Einzelfall, war aber immer vorhanden.

Von Interesse sind in diesem Zusammenhang noch die Untersuchungen von C a g i a n u t (13/14), wonach geringe Oestrogenmengen den Zellteilungsablauf schädigen können, ohne die Zellteilungszahl zu verringern. Wird die Konzentration jedoch erhöht, so sinkt die Zellteilungszahl plötzlich ab. Diese Versuche wurden an Kaninchenfibrozytenkulturen durchgeführt, so daß die Ergebnisse nur mit Vorbehalt auf den Menschen übertragen werden können. Sie scheinen aber die befundenen Ergebnisse zu bestätigen.

Die eigenen Untersuchungen stellen also insofern eine

Bereicherung unseres Wissens zur Frage Oestrogene und Corpuscarcinome dar, als erstmals bei einem menschlichen Carcinom durch genuine und synthetische Oestrogene in allen untersuchten Fällen eine Senkung der Zellteilungszahl gefunden wurde. Es läßt sich demnach mit Sicherheit sagen, daß sowohl Oestradiolvalerianat als auch Stilbene in mittleren Dosen ein bereits bestehendes Adenokarzinom des Corpus uteri in seinem Wachstum hemmen können, während sie die Proliferation der normalen Uterusschleimhaut gleichzeitig anregen.

V. ZUSAMMENFASSUNG:

Im ersten Teil der Arbeit wurde die Weltliteratur zur Frage Oestrogene und Corpuscarcinom ausgewertet.

Tabellarische Zusammenstellungen geben Auskunft über die Ergebnisse zahlreicher Autoren, besonders über die Probleme: a) sind Oestrogene cancerogene Stoffe?

b) können Oestrogene durch einen unspezifischen Dauerproliferationsreiz die Entstehung eines Corpuscarcinoms begünstigen?

Die erste Frage ist zu verneinen, während in der zweiten Frage Anhaltspunkte vorhanden sind.

Die eigenen Untersuchungen im zweiten Teil der Arbeit betreffen die Wirkung östrogenen Hormone auf das bereits bestehende Adenokarzinom des Corpus uteri. Sie zeigen in sieben Fällen nach Einwirkung von 20-40 mg Oestradiolvalerianat i.m. eine Verminderung der Mitosenzahl im Adenokarzinom des Corpus uteri zwischen 17,9 % und 47,3 %, durchschnittlich um 35,9 %. Nach oralen Gaben von 40-65 mg Stilben in weiteren 5 Fällen werden Senkungen der Mitosenzahlen zwischen 32,4 % und 69,7 % bzw. im Durchschnitt 49,1 % erreicht. In 10 Kontrolluntersuchungen zeigen sich keine wesentlichen Veränderungen der Zellteilungszahlen.

Die genannten östrogenen Hormone haben demnach bei einem bestehenden Adenokarzinom des Corpus uteri einen mitosenhemmenden Effekt. Gleichzeitig fördern sie die Zellteilung am normalen Endometrium.

An dieser Stelle danke ich Herrn

Professor Dr. med. W. BICKENBACH

als Direktor der I. Universitäts-Frauenklinik in München dafür, daß ich an der von ihm geleiteten Klinik die für die Arbeit notwendigen Untersuchungen durchführen konnte.

Für die Überlassung der Arbeit und die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung bin ich Herrn

Dozent Dr. med. R. KAISER

zu besonderem Dank verpflichtet.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Ahrens, G. A.: Mitosen beim Uteruscarcinom
Arch. Gynäk. 189, 403-404, 1957.
- 2) Ahrens, G. A.: Mitosen im Endometrium. Geb.
u. G. Prinz Frhbk. 17, 475-483, 1957
- 3) Ashley, D. J. B.: Carcinoma in situ of the endome-
trium. J. Obstetr. Gynaeco. Brit.
Emp. 64, 439, 1957.
- 4) Bamforth, J.: Carcinoma of the body of the ute-
rus and its relationship to endo-
metrial hyperplasia. J. Obstetr.
Gynaec. Brit. Emp. 63, 415, 1956.
- 5) Barth, L.: Die Ausscheidung von Oestrogenen
im Harn nach Injektion verschie-
dener Oestradiolester Med. Diss.
München 1961
- 6) Bauer, K. H.: "Das Krebsproblem". Einführung in
die allgem. Geschwulstlehre.
Springer Verlag, 1949.
- 7) Behrens, H.: Genitalblutungen als Folge klein-
ster, nicht palpabler Ovarialtu-
moren. Z. Geburtsh. u. Gynäk.
139, 182, 1953.
- 8 a) Behrens, H.: Follikelhormon und Korpuskarzi-
nom des Uterus. Geb. Frhbk. 17,
1126-1135, 1957.
- 8 b) Behrens, H.: Die Bedeutung der atypischen Hy-
perplasia endometrii für die Kli-
nik. Geb. Frhbk. 18, 645-654,
1958.
- 9) Biskind, G. R.: In Milz transplantierte Ovarial-
tumoren von Ratten. Krebsarzt,
4, 76, 1949.
- 10) Boll, G.: Die klinischen Erscheinungen
bei Hyperplasia glandularis
cystica infolge Follikelpersi-
stenz. Med. Diss. Münster 1935.

- 11 a) Bromberg, Y. M.:
E. Liban and
A. Laufer
Early endometrial carcinoma
following prolonged estrogen
administration in an ovariecto-
mized woman. Obstet. and Gyneco.
14, 221-226, 1959.
- 11 b) Brown, J. B.:
Urinary excretion of oestrogens
during the menstrual cycle.
Lancet 320, 1955.
- 11 c) Büngeler, W.
und W. Dontenwill:
Hormonell ausgelöste geschwulst-
artige Hyperplasie, hyperplasi-
nogene Geschwülste und ihre Ver-
haltensweisen. Deutsche Med.
Wschr. 84, 42, 1954 II.
- 12) Butenandt, A.:
Neuere Beiträge der biologischen
Chemie zum Krebsproblem. Ange-
wandte Chemie 53, 345, 1940.
- 13) Cagianut, B.:
Steroidé und Wachstum. Schweiz.
Med. Wschr. 1, 12, 1956.
- 14) Cagianut, R.:
Steroide und Wachstum Schweiz.
Z. Path. Bakt. 21, 849-858, 1958.
- 15) Chiari, H.:
"Path. Anatomie des Corpuscar-
cinoms". in Seitz-Ammreich:
Biologie und Pathologie des Wei-
bes. IV. Bd. Verlag Urban &
Schwarzenberg, 1955.
- 16) Chun, L., G. Gong:
and J. W. Roddick
The epithelium of the uterine
tube and cervix in patients with
endometrial carcinoma. Amer. J.
Obstetr. and Gyneco. 78, 174-179,
1959.
- 17) Corscaden, J. A.:
and S. B. Gusberg
The background of cancer of the
corpus. Amer. J. Obstetr. 53,
419-427, 1947.
- 18) Cramer, H.:
Zur Frage des Zusammenhangs zwi-
schen glandulärer Hyperplasie
und Korpuskarzinom. Geb. Frähk.
9, 856, 1949
- 19) Debrunner, H. V.:
Zur Beeinflussung der hormonalen
Mitosestörung durch Ribonuklein-
säure. Schweizer Z. Path. u.
Bakt. 16, 701-706, 1953.

- 20) Dirscherl, W.: "Die Follikelhormone (Oestrogene)"
in Fermente, Hormone, Vitamine.
Bd. 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
1960.
- 21) Dockerty, M. B.: Carcinoma of the corpus uteri in
young women. Amer. J. Obst. 61,
966, 1951.
- 22) Donald und W. Shaw: Proc. Roy. Soc. Med., London,
1928. Zitiert nach E. Kofler.
- 23) Druckrey, H.: Welche allgemeinen Ergebnisse der
Krebsforschung muß der prakt.
Arzt kennen? Mü. Med. Wochen-
schrift 86, 378, 1939.
- 24) Druckrey, H.: Experimentelle Beiträge zum Me-
chanismus der cancerogenen Wir-
kung. Arzneimittelforschung 1,
383-394, 1951.
- 25) Emge, L. A.: Endometrial cancer and feminizing
tumors of the ovaries. Signifi-
cance of their coexistence.
Obstetr. and Gynecol. 1, 511 -
515, 1953.
- 26) Eton, B. and R. A. Parker: Endometrial abnormalities inclu-
ding carcinoma associatet with
ovarian brenner tumours.
J. Obstetr. Gynaeco. Brit. Emp.
65, 95, 1958.
- 27) Fahlund, T. R.: Postmenopausal endometrium and
and A. C. Broders its relation to adenocarcinoma of
the corpus uteri. Amer. J. Ob-
stetr. 51, 22, 1946.
- 28) Fremont-Smith, M.: Cancer of endometrium and pro-
J. V. Meigs, longed istrogen therapy. The J.
R. M. Graham and of the Americ. Med. Assoc. 131,
H. H. Gilbert 805-808, 1946.
- 30) Frienberg, R.: Ovarien estrogenic tumors and
diffuse estrogenic thecomatosis
in postmenopausal colporrhagia.
The importance of the benign en-
dometrial mitosis. Amer. J. Ob-
stetr. a. Gyneco. 76, 851-860,
1958

- 31) Greene, J. W.: Feminizing Mesenchymomas (Granulosacell and theca-cell tumors) with associated endometrial carcinoma. Amer. J. Obstetr. 74, 31-41, 1957.
- 32) Greene, M. B.: Relation of sex hormones to tumors of the female reproductive system Am. Journal Roentgenology 45, 426-445, 1941.
and J. I. Brewer
- 33) Greene, R. R., Estrogens, endometrial, hyperplasia, and endometrial carcinoma. J. W. Roddick Ann. N. Y. Acad. Sc. 75, 586-600, 1959.
and M. Milligan:
- 34) Gruber, E. und Glandulär-cystische Hyperplasie und Karzinom der Corpusmucosa J. R. Rüttner: Schweiz. Med. Wschr. 82, 85-88, 1952.
- 35) Gusberg, S. B.: Precursors of corpus carcinoma estrogens and adenomatous hyperplasia. Amer. J. Obstetr. 54, 905, 1947.
- 36) Hamperl, H.: "Die Morphologie der Tumoren" in Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd. 6, Teil 3, Springer Verlag, 1956.
- 37) Hecht-Lucar, G. Estrogeniecarcinoma dell'endometrio. Rivista sintetica e contributo sperimentale. Scr. Ostetr. 7, 179-232, 1954.
und Moavero-Milanesi:
- 38) Hertig, A. T., The Pathologic Anatomy of Uterine Carcinoma. Schweiz. Z. Path. und J. D. Wheeler, Bakt. 18, 750-755, 1955.
H. W. Horne and
H. Mansell:
- 39) Hinz, W.: Thekazelltumor und Adenokarzinom des Corpus Uteri. Geb. Fränk. 12, 547, 1952.
- 40) Hintze, O.: Klinische Nachuntersuchung an 24 Fällen schwerer Hyperplasie der Korpusschleimhaut. Zbl. Gynäk. 38, 2396, 1929.
- 41) Huber, H.: Zur Ausbreitung des Korpuskarzinoms. Z. Geburtsh. 129, 139, 1948.

- 42) Huber, H.: Die multizentrische Karzinomentstehung am weiblichen Genitale und ihre klinische Bedeutung. Z. Geburtsh. 131, 1, 1949.
- 43) Huber, H. und Bessener: Über den zytologischen Nachweis östrogenen Funktionen bei alten Frauen mit gut- und bösartigen Proliferationen am Genitalsystem. Geb. Frahk. 12, 708, 1952.
- 44) Hußlein, H.: Hilusadenom und Korpuskarzinom. Zbl. Gynäk. 73, 1649, 1951.
- 45) Hußlein, H. und E. Schüller: Corpuscarcinom in der Geschlechtsreife. Arch. Gynäk. 182, 125-148, 1952.
- 46) Hußlein, H. und E. Schüller: Der Einfluß des Follikelhormons auf das Corpuscarcinom. Arch. Gynäk. 187, 20-38, 1955.
- 47) James, M. J. and E. Novak: Endometrial carcinoma associated with feminizing ovarian tumors. American. J. Obstetr. Gyneco. 61, 774, 1951.
- 48) Jensen, E. I. and E. Ostergaard: Clinical studies concerning the relation-ship of estrogens to the development of cancer of the corpus uteri. Amer. J. Obstetr. 67, 1094-1102, 1954.
- 49) Jones, H. O. and J. I. Brewer: A study of the ovaries and endometriums of patients with fundal carcinomas. Amer. J. Obstetr. 42, 207-217, 1941.
- 50) Kaiser, R.: Der cytostatische Effekt verschiedener gestagener Substanzen. 6. Symposion, Endokrinologie 1959, Springer-Verlag, Heidelberg.
- 51) Kaiser, R.: Die Wirkung von Gestagenen beim Corpuscarcinom. Arch. Gynäk. 193, 195-199, 1959.
- 52) Kaiser, R.: Über die Rückbildungsvorgänge in der Decidua während der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 192, 209-220, 1959.

- 52 a) Kaiser, R.: Über die Änderung des Oestrogen/
Pregnan diol-Quotienten im Verlauf
der Gravidität. Arch. Gynäk. 192,
428-436, 1960.
- 53) Kaufmann, C. und
H. A. Müller: Bemerkungen zu der Arbeit von A.
Butenandt. Dtsch. Med. Wschr. 75,
1409, 1950.
- 54) Kaufmann, C.,
H. A. Müller,
A. Butenandt und
H. F. Freksa: Experimentelle Beiträge zur Be-
deutung des Follikelhormons für
die Carcinomentstehung. Z. Krebs-
forschung 56, 482-542, 1949.
- 55) Kindler, K. F.: Vergleichende Untersuchungen am
Endometrium bei Hyperfollikulie
in Beziehung zur Karzinomentste-
hung. Geb. Frähk. 16, 716-721,
1956.
- 56) Klees, E. und
H. G. Müller: Funktioneller Zusammenhang zwi-
schen Hiluszellen des Ovars und
seniler Hyperplasia mucosae uteri.
Geb. Frähk. 10, 446, 1950.
- 57) Kofler, E.: Glandulärzystische Hyperplasie
und Korpuskarzinom. Zbl. Gynäk.
76, 2242, 1954.
- 58) Kofler, E. und
A. H. Palmrich: Der Einfluß des Follikelhormons
auf Entstehung und Wachstum des
Corpuscarcinoms. Wien. klin.
Wschr. 67, 176-177, 1955.
- 59) Kurz, L.: Doktorarbeit (1961) Noch nicht
veröffentlicht.
- 60) Limburg, H.: Zur Frage der Thekazelltumoren
des Ovariums und ihrer hormonalen
Funktion. Z. Geburtsh. 128, 186,
1947.
- 61) Limburg, H.: Glandulär-zystische Hyperplasie
des Endometriums und Corpuscar-
cinom. Geb. Frähk. 9, 274, 1949.
- 62) Limburg, H.: Die Bedeutung der spontanen Oesto-
genbildung in der Menopause. Arch.
Gynäk. 180, 260, 1951.

- 63) Mansell, H. and A. T. Hertig: Granulosa-theka cell tumors and endometrial carcinoma. A study of their relationship and a survey of 80 cases. *Obstetr. a. Gynecol.* 6, 385-394, 1955.
- 64) Marquardt: Grundlagen und Praxis chemischer Tumorbehandlung. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1954.
- 65) Martius, H.: "Geschwülste der Gebärmutter" in Lehrbuch der Gynäkologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958.
- 66) McBride, J. M.: The functional activity of the genital tract in post-menopausal endometrial carcinoma. *J. Obstetr. Gynaec. Brit. Emp.* 62, 574, 1955.
- 67) McBride, J. M.: Pre-menopausal cystic hyperplasia and endometrial carcinoma. *J. Obstetr. Gynaec. Brit. Emp.* 66, 266-296, 1959.
- 68) Meyer, R.: "Plattenepithelknötchen" in hyperplastischen Drüsen der Korpus-schleimhaut des Uterus und beim Carcinom. *Arch. Gynäk.* 115, 394, 1922.
- 69) Meyer, R.: Die histologischen Grundlagen der Karzinomdiagnose. *Zbl. Gynäk.* 43, 2792, 1928.
- 70) Meyer, R.: Drüsige Hyperplasie der Schleimhaut und Carcinoma adenomatosum. In Handbuch Henke Lubarsch, 7, 432, 504, 1930.
- 71) Möllendorff, W.: Mitosenschädigung durch Geschlechtshormone und das Tumorphänomen. *Schweiz. Med. Wschr.* 11, 329-331, 1941.
- 72) Müller, H. G.: Der Einfluß des Follikelhormons bei der Entstehung von Adenokarzinom des Corpus Uteri. *Z. Geburtsh.* 134, 167, 1951.
- 73) Netto, P. A.: *Ann. brasil. ginec.* 31, 209, 1951. Zitiert nach Kofler, E.

- 74) Norris, C. C.
und M. E. Vogt: Carcinoma of the body of the uterus. (With the report of 115 cases) Amer. J. Obstetr. 7, 550-566, 1924.
- 75) Novak, E.: Uterine adenocarcinoma in a patient receiving estrogens. Amer. J. Obstetr. 62, 688-690, 1951.
- 76) Novak, E. R.: Postmenopausal endometrial hyperplasia. Amer. J. Obstetr. 71, 1312-1321, 1955.
- 77) Novak, E. R. and
D. J. Mohler: Ovarian stromal changes in endometrial cancer. Amer. J. Obstetr. 65, 1099, 1953.
- 78) Novak, E. and
F. Rutledge: Atypical endometrial hyperplasia simulating adenocarcinoma. Amer. J. Obstetr. 55, 46-61, 1948.
- 79) Novak, E. and
Lui: Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus. Amer. J. Obstetr. 32, 674-698, 1936.
- 80) Payne, F. L.: The clinical significance of endometrial hyperplasia. Amer. J. Obstetr. Gyneco. 34, 762-775, 1937.
- 81) Pater, J. E. und
Bramhall, Th. C.: Amer. J. Obstetr. 42, 912, 1941.
Zitiert nach Limburg 1947.
- 82) Reding, R.: Welche allgemeinen Ergebnisse der Krebsforschung muß der praktische Arzt kennen? Mh. Med. Wochenschrift. 86, 41, 1939.
- 83) Rigó, J.,
E. Scipiadés und
L. Vázy: Neuere Untersuchungen zur Klärung der Zusammenhänge zwischen der Glandulär-cystischen Hyperplasie und dem genital Karzinom. Oncologia 3, 232, 1950.
- 84) Rimbach, E.: Die Bedeutung der Glandulär-zystischen Hyperplasie bei der Entwicklung des Adenokarzinoms des Corpus Uteri. Zbl. Gynäk. 75 1536, 1953.

- 85) Roddick, J. W.
and R. R. Greene: Relation of ovarian stromal hyperplasia to endometrial carcinoma. Amer. J. Obstetr. 73, 843-852, 1957.
- 86) Roddick, J. W.
and R. R. Greene: Relations of ovarian stromal hyperplasia to endometrial carcinoma. II. A. Comparison of autopsy and surgical controls. Amer. J. Obstetr. 75, 1015-1018, 1958.
- 87) Schmid, W.: Die Wirkung von Steroid-Hormonen auf die Zellteilung im Zyklusendometrium und im Corpuscarcinom. Med. Diss. München 1960.
- 88) Schneider, G. T.
and M. Bechtel: Ovarian cortical stroma hyperplasia. Obstetr. a. Gynecol. 8, 713-719, 1956.
- 89) Schönbauer, L.: Die Grundlagen der Hormontherapie des Karzinoms. Wien, klin. Wschr. 1957, 147-149.
- 90) Schröder, R.: Endometrial hyperplasia in relation to genital function. Amer. J. Obstetr. 68, 294-309, 1954.
- 91) Sherman, A. J.
and R. B. Woolf: An endocrine basis for endometrial carcinoma. Amer. J. Obstetr. a. Gyneco. 77, 233-242, 1959.
- 92) Sirtory, G. und
Mitarb.: Sulla patogenesi del carcinoma endometriale prima della menopausa e sui riflessi pratici di alonni dati statistici. Tumori 39, 58-62, 1953.
- 93) Sommers, S. G. and
W. A. Meissner: Endocrine abnormalities accompanying human endometrial cancer. Cancer 10, 516-521, 1957.
- 94) Speert, H.: The premalignant phase of endometrial carcinoma. Cancer, N. Y. 5, 927-944, 1952.
- 95) Tacchi, D.: A case of massive endometrial hyperplasia associated with prolonged stilboestral administration. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 65, 817, 1958.

- 96) Tylor, H. C.: Endometrial hyperplasia and carcinoma of the body of the uterus, Amer. J. Obstetr. Gynecol. 23, 309, 1932.
- 97) Telinde, R. W., H. W. Jones and G. A. Galving: What are the earliest endometrial changes to justify a diagnosis of endometrial cancer? Amer. J. Obstetr. 66, 953, 1953.
- 98) Therman, E. and S. Timonen: Multipolar spindles in human cancer cells. Hereditas 36, 393-405, 1950.
- 99) Timonen, S.: Mitosis in normal endometrium and genital cancer. Acta obstetr. et gynecol. scandinavica 31, 2, 1950.
- 100) Vazy, L.: Beitrag zur Rolle des Follikelhormons bei der Entstehung des Gebärmuttereschleimhautkrebses. Oncologia 1, 183, 1958.
- 101) Vorster, R.: Zur Frage der Entstehung des Korpuskarzinoms auf dem Boden einer glandulärzystischen Hyperplasie. Zbl. f. Gynäkol. 77, 1773-1775, 1955.
- 102) Wagner, H.: Genitale Blutung in der Menopause mit besonderer Berücksichtigung der glandulär-cystischen Hyperplasie. Arch. Gyn. 177, 460, 1950.
- 103) Walz, W.: Beitrag zur Karzinomentstehung im Corpus Uteri durch Überfollikulinisierung. Zbl. Gynäkol. 74, 1256-1264, 1952.
- 104) Waschke, G.: Beitrag zur Frage der Beziehung zwischen der Hyperplasie des Endometriums und dem Korpuskarzinom. Geb. Fräuk. 15, 557, 1955.
- 105) Wied, G. L.: Zytologische Untersuchungen beim Adenokarzinom des Corpus Uteri. Geb. u. Fräuk. 13, 492, 1953.

- 106) Winter, G.: Glanduläre Hyperplasie und Korpuskarzinom, zugleich ein Beitrag zur möglichen kanzerogenen Wirkung des Follikelhormons auf das Endometrium. Zbl. Gynäk. 74, 38, 1952.
- 107) Winter, G.: Glandulärzystische Hyperplasie und Korpuskarzinom. Zbl. Gyn. 72, 880, 1950.
- 108) Woll, E., Hertig, A. T., Smith, G. van S. and L. C. Johnson. The ovary in endometrial carcinoma. Amer. J. Obstetr. Gyneco. 56, 617, 1948.

Lebenslauf

Am 29. 2. 1936 wurde ich als Sohn des Gewerbeoberlehrers Heinrich Fehling und seiner Ehefrau Elly, geborene Bechtel, in Efferen bei Köln geboren. Wegen der Versetzung meines Vaters zogen wir 1938 nach Kassel. Dort besuchte ich ab Herbst 1942 die Volksschule. 1943 wurde unsere Familie nach Altenstädt im Kreis Wolfhagen evakuiert. Erst 1948 konnten wir nach Fulda übersiedeln, nachdem mein Vater dort 1947 die Leitung der Städtischen Berufs- und Fachschulen übernommen hatte. In Fulda besuchte ich das Staatliche Domgymnasium und legte dort am 27. 2. 1956 die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1956 in Marburg, bestand dort die ärztliche Vorprüfung am 28. 10. 58. Nach einem klinischen Semester ging ich zum weiteren Studium nach München. Dort schloß ich mein Studium am 15. 12. 61 mit dem Staatsexamen ab.

Am 1. 2. 62 begann ich mit meiner Medizinalassistentenzeit an den Friedrich-Krupp-Krankenanstalten in Essen. Zunächst war ich 7 Monate auf der chirurgischen Abteilung tätig und wechselte dann zur Frauenklinik "Arnoldhaus" über.

Essen, den 18. 10. 62

